

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N° 224

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

Jacqueline SAINDELLE née PLOIN

née le 9 Juillet 1942 à Limoges (Hte Vienne)

Ancien ~~Externe~~ des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES PROSTAGLANDINES EN OPHTALMOLOGIE

Président : Monsieur Guy OFFRET, Professeur

818

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

Jacqueline SAINDELLE née PLOIN

née le 9 Juillet 1942 à Limoges (Hte Vienne)

Ancien ~~Ex~~terne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES PROSTAGLANDINES EN OPHTALMOLOGIE

Président : Monsieur Guy OFFRET, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solai (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS**1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES****a) Professeurs titulaires :**

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
	{ FISCHGOLD (H.)
Radiologie médicale	

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	{ — BAUMANN (J.)
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	{ Bicêtre DEPARIS (M.)
	{ Broussais MILLIEZ (P.)
	{ Cochin N...
	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine CONTE (M.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONAGGI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHEL (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

avec toute mon affection!

AVANT-PROPOS

Je tiens à exprimer tout d'abord ma profonde reconnaissance à mon Maître, Monsieur le Professeur Guy OFFRET, professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Paris, Ophtalmologiste des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur, qui m'a initiée à l'ophtalmologie en me réservant le meilleur accueil dans son service, et qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur Jean-Louis PARROT, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris, Biologiste des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur, qui m'a initiée à la physiologie des médiations chimiques. Il m'a fait connaître les travaux de Monsieur le Docteur N. AMBACHE et m'a permis d'entrer en contact avec ce chercheur d'Outre-Manche que je remercie pour les documents qu'il a bien voulu me fournir.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur Agrégé Yves POULIQUEN, Ophtalmologiste des Hôpitaux, qui a bien voulu s'intéresser à ces acquisitions nouvelles, et qui fait ma respectueuse admiration par son enthousiasme scientifique et son efficacité clinique et chirurgicale.

J'adresse un témoignage particulier de reconnaissance à Monsieur le Docteur Philippe DEMAILLY, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris, qui a bien voulu diriger l'élaboration de cette thèse, et qui me guide par son enseignement clinique et théorique dans le monde du glaucome auquel il se consacre avec tant de passion.

Je dédie cette thèse à mon mari, le Docteur Anatole SAINDELLE, Chef de Travaux à la Faculté de Médecine de Paris, Assistant de Biologie des Hôpitaux, Docteur ès-Sciences, pour les conseils patients et rigoureux qu'il m'a prodigués tout au long de ce travail, me permettant ainsi de bénéficier de son expérience de physiologiste.

Je tiens à remercier ici Mademoiselle Marie-Christine SAINTAIS, dont la compétence technique m'a été particulièrement profitable.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES PROSTAGLANDINES	4
A. (Caractéristiques chimiques)	5
1°) Extraction	5
2°) Séparation des différentes prostaglandines	6
3°) Formules	6
B. (Répartition dans divers milieux biologiques)	8
C. (Biosynthèse)	9
D. (Destinée)	11
E. (Actions biologiques des prostaglandines pures)	12
1°) Actions sur le muscle utérin humain	12
2°) Actions sur les muscles lisses du tube digestif	13
3°) Actions sur les muscles lisses de l'arbre respira- toire	14
4°) Actions cardio-vasculaires	14
5°) Actions sur le système nerveux central	16
6°) Actions métaboliques	16
F. (Dosage biologique)	18

CHAPITRE II : LE ROLE DES PROSTAGLANDINES EN OPHTALMOLO-

GIE 20

A. Présence des prostaglandines dans l'oeil 21

1°) L'iris 21

2°) Activité comparée des différents éléments de
l'uvée antérieure 23

1) Actions sur le muscle lisse isolé 23

2) Actions sur la pression artérielle 25

B. Action des prostaglandines pures introduites dans la chambre antérieure de l'oeil 26

1°) Montage expérimental 26

2°) Résultats 28

(1) Action sur le diamètre pupillaire 28

(2) Action sur la dynamique de l'humeur aqueuse .. 29

1) Action sur la pression intra-oculaire 29

2) Action sur la facilité d'écoulement de
l'humeur aqueuse 31

3) Action sur la concentration des protéines '
de l'humeur aqueuse 32

4) Discussion 33

C. Action des prostaglandines pures injectées par voie intraveineuse 34

1°) Action de la prostaglandine E_1 34

2°) Action de la prostaglandine F_1 35

D. <u>Libération des prostaglandines dans l'oeil</u>	36
1°) Conséquences des stimulations mécaniques de	
l'iris	36
1) Techniques	36
2) Résultats	38
3) Discussion	39
2°) Mise en évidence des prostaglandines dans la	
chambre antérieure de l'oeil	40
1) Caractérisation d'une substance active dans	
l'humeur aqueuse	40
2) Caractérisation d'une substance active dans	
le liquide de perfusion de la chambre anté-	
rieure	41
a) Mise en place de la perfusion	41
b) Le test biologique	44
c) Résultats	44
A) Réponses à différents types de stimula-	
tions	44
B) Existence d'une "activité spontanée" ...	46
X) Identification de la substance libérée	
aux prostaglandines	46
3°) Mécanisme de la libération des prostaglandines ..	47

<u>CONCLUSIONS</u>	50
--------------------------	----

INTRODUCTION

En 1933, GOLDBLATT isole à partir du plasma séminal humain une substance qu'il distingue des autres principes actifs connus jusqu'alors.

Puis en 1936, U.S. VON EULER établit que cette substance est un acide gras, et la nomme prostaglandine (bien que, comme devait le montrer ELIASSON en 1959, elle provienne des vésicules séminales).

En 1949, l'Ecole de BERGSTRÖM s'attache à l'étude chimique de ce principe actif, et démontre qu'il s'agit de toute une série de substances de constitutions chimiques voisines, présentes dans de nombreux tissus de divers Mammifères, et douées d'activités biologiques et métaboliques variées.

Au cours des dernières années, un nombre considérable de recherches ont été consacrées aux prostaglandines (PG), permettant de préciser leurs formules chimiques, leur répartition, et leurs actions.

Parallèlement à ces recherches, AMBACHE (1956) extrait à partir d'iris de Lapin une substance qu'il nomme irine. Il la retrouve dans l'iris de nombreuses espèces de Mammifères, et il en étudie les actions sur l'oeil (1957).

Plus récemment, des études chromatographiques ont permis de rattacher l'irine aux PG (AMBACHE, 1966).

Dans ce travail, nous nous proposons de faire un exposé des caractéristiques chimiques des PG, de leur répartition, et de leur biosynthèse, puis d'étudier leurs actions biologiques en insistant particulièrement sur les travaux qu'elles suscitent en ophtalmologie.

CHAPITRE I : LES PROSTAGLANDINES.

A. Caractéristiques chimiques.

1°) Extraction

L'extraction des PG est fondée sur le fait que ces substances sont solubles dans les solvants des graisses en milieu acide, et solubles dans l'eau en milieu alcalin.

La technique d'extraction comporte les temps successifs suivants :

- 1) broyer les tissus à $\text{pH} = 8$
- 2) centrifuger et recueillir le surnageant
- 3) acidifier avec de l'acide chlorhydrique, de façon à amener le pH du milieu à 3
- 4) ajouter de l'éther éthylique fraîchement redistillé
- 5) recueillir la fraction soluble dans l'éther
- 6) évaporer l'éther sous azote
- 7) redissoudre le résidu dans de l'eau physiologique ou du liquide de De Jalon (1).

(1) Liquide de Jalon : $\text{NaCl} = 9\text{g/l}$, $\text{KCl} = 0,4\text{g/l}$, $\text{CaCl}_2 = 0,03\text{g/l}$,
 $\text{NaHCO}_3 = 0,13\text{g/l}$, glucose = 1g/l .

2°) Séparation des différentes prostaglandines.

La séparation des différentes PG est réalisée grâce à des techniques perfectionnées de chromatographie :

- soit chromatographie sur colonne d'acide silicique (BYGDEMAN et SAMUELSSON, 1964, 1966).
- soit chromatographie en couche mince (GREEN et SAMUELSSON, 1964).

La révélation s'effectue à l'aide d'une réaction colorée par la dinitrophényldrazine. Les six PG les plus répandues ont été ainsi mises en évidence. Elles sont appelées PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , PGF_1 α , PGF_2 α , PGF_3 α .

3°) Formules.

L'école de BERGSTROM a travaillé durant de nombreuses années sur ce sujet, et a établi les formules chimiques des PG (2).

Ce sont des composés acides à 20 atomes de carbone. Leur structure peut être rattachée à celle de l'acide prostanoïque, dont la formule est représentée sur la figure 1.

Les PG les plus répandues possèdent une double liaison en 13-14, et deux radicaux hydroxyles en α situés respectivement sur la carbone 11 et sur la carbone 15.

(2) Très récemment COREY et coll. (1968) ont obtenu les PGE_1 et F1 α par synthèse.

Les PGE sont caractérisées par une fonction cétone sur le carbone 9. Elles diffèrent les unes des autres par le nombre des doubles liaisons : respectivement 1, 2 et 3 dans les PGE₁, E₂ et E₃.

Les PGF ne diffèrent des PGE que par la réduction de la fonction cétone en fonction alcool secondaire. Cette dernière est située en . Ainsi à chaque composé E correspond un composé F  (figure 1).

B. (Répartition dans divers milieux biologiques.)

De nombreux tissus contiennent des PG, mais ce n'est parfois qu'un seul des représentants de ce groupe de composés qui est retrouvé (tableau 1).

Le liquide séminal humain en renferme environ 300 $\mu\text{g/g}$.

Par contre, la concentration des PG dans les organes est faible : elle est comprise entre 0,5 et 1,0 $\mu\text{g/g}$.

C. Biosynthèse.

Les PG dérivent de certains acides gras essentiels. On sait que l'on appelle ainsi les acides gras qui ne peuvent être synthétisés ni par l'Homme ni par d'autres Mammifères.

Il s'agit des acides poly-insaturés linoléique, linoléique et arachidonique. En écrivant la formule développée de l'acide arachidonique, on remarque qu'elle est voisine de celle de la PGE_2 , et l'hypothèse de la formation de cette dernière à partir de l'acide arachidonique s'échafaude logiquement.

En effet, BERGSTRÖM et coll. (1964, b) et VAN DORP et coll. (1964, a) ont pu démontrer que l'acide arachidonique, mis à incuber avec des homogénats de vésicules séminales de Mouton, est converti avec un rendement élevé en PGE_2 et F_2 .

De même, il est possible de mettre en évidence la biosynthèse des PGE_1 et F_1 , des PGE_3 et F_3 , respectivement à partir de l'acide dihomolinoléique, et de la l'acide cis-eicosapentaénoïque mis à incuber avec des tissus variés (figure 2).

Selon ÄNGGÅRD et SAMUELSSON (1965), les PGE et leurs homologues F se forment séparément, et ne semblent pas se transformer les uns dans les autres.

Les réactions qui transforment les différents précurseurs en PG sont catalysées par un système enzymatique récemment isolé sous forme soluble, et partiellement purifié (SAMUELSSON et coll., 1967).

D. (Destinée.)

HANSSON et SAMUELSSON (1965) ont étudié chez le Rat la destinée de la PGE_1 marquée par le tritium.

Lorsque cette substance est injectée par la voie intra-veineuse, sa concentration augmente rapidement dans les reins et dans le foie, atteignant sa valeur maximale 20 minutes après l'administration. En revanche, la teneur en isotope du cerveau, des muscles périphériques et du tissu adipeux est très faible. Celle des poumons, de l'utérus, du muscle cardiaque, et des glandes endocrines est intermédiaire.

Vingt heures après l'administration de PGE_1 marquée, 50 p. 100 de l'isotope injecté sont éliminés dans les urines, et 10 p. 100 dans les matières fécales.

E. (Actions biologiques des prostaglandines pures.)

Nous résumerons brièvement ici l'état des recherches portant sur les actions biologiques des PG, en excluant les actions oculaires (U.S. VON EULER et ELIASSON 1967, BERGSTRÖM et SAMUELSSON 1967, BERGSTRÖM, 1967).

1°) Actions sur le muscle utérin humain.

a) In vitro.

Diverses recherches ont été consacrées à l'action des PG sur des fragments d'utérus normaux prélevés au cours d'interventions chirurgicales, et maintenus dans du liquide physiologique.

α) Utérus non gravide

Les 3 PGE, à la concentration de 0,01 à 3 µg/ml, inhibent le tonus de l'utérus non gravide, et diminuent la fréquence et l'amplitude de ses contractions.

Les PGE₁ α et les PGE₂ α, au contraire, stimulent les contractions de myomètre humain isolé.

β) Utérus gravide

Les PGE et F augmentent le tonus du muscle utérin gravide.

γ) Influence des stéroïdes ovariens.

La sensibilité aux PGE augmente en phase folliculinique.

La sensibilité à la PGE₂ α augmente en phase pré-menstruelle.

Les PG sont moins actives après la ménopause.

b) In vivo

BYGDENAN et coll. (1967) ont étudié chez des femmes enceintes l'action de la PGE_1 pure, en perfusion intra-veineuse continue, à la dose de $0,01 \mu\text{g/kg/mn}$. Ils ont ainsi observé des contractions utérines semblables à celles qui caractérisent la période du travail. A ces doses, il n'y a pas d'effets secondaires : en particulier, la pression artérielle reste inchangée.

Il semble, en outre, que les PG interviennent dans la motilité spermatique. On sait que les PG du sperme sont absorbées dans le vagin, et qu'elles influencent la motilité de l'utérus en période ovulatoire. Les recherches se poursuivent pour préciser leur rôle dans la reproduction et l'accouchement.

2°) Actions sur les muscles lisses du tube digestif.

Des fragments d'intestin isolé de diverses espèces de Mammifères (Lapin, Hamster, Rat, Cobaye) se contractent sous l'effet de faibles concentrations de PG. Ainsi nous avons confirmé que le côlon de Rat est sensible à 1 à 5 ng/ml de PGE_2 . Cette action est utilisée comme méthode de dosage biologique (voir page 18).

La patuline (3) ($10 \mu\text{g/ml}$) est actuellement le seul inhibiteur connu de l'action des PG sur le muscle lisse digestif.

(3) La patuline est une lactone insaturée isolée à partir du Penicillium patulinum (ELIASSON, 1958). Sa formule est représentée sur la figure 3.

Mais son action n'est pas spécifique : elle inhibe aussi, mais à un degré moindre, l'action de l'acétylcholine, de la 5-hydroxytryptamine et de la nicotine.

3°) Actions sur les muscles lisses de l'arbre respiratoire.

a) In vitro

La PGE_1 inhibe les contractions provoquées par l'acétylcholine sur des anneaux trachéaux isolés. Ces expériences ont été réalisées chez de nombreuses espèces (Singe, Porc, Chat, Cobaye).

b) In vivo

La PGE_1 , injectée par voie intraveineuse, antagonise le bronchospasme provoqué chez le Cobaye par l'histamine ou par la stimulation du bout périphérique du pneumogastrique.

Par contre, la PGF_2 abaisse la compliance thoraco-pulmonaire chez le Chat et chez le Cobaye.

4°) Actions cardio-vasculaires.

Les diverses PG n'agissent pas de la même manière sur le système cardio-vasculaire.

a) PGF

Elles sont peu actives sur la pression artérielle.

b) PGE

En 1959, BERGSTRÖM administre la PGE_1 par voie intraveineuse chez l'Homme ; il observe alors une augmentation de la fréquence cardiaque, et une chute de la pression artérielle.

En 1966, CARLSON et coll. étudient chez l'Homme l'action d'une perfusion de PGE_1 (0,1 à 0,7 $\mu\text{g/kg/mn}$), administrée pendant 20 à 30 minutes.

Ils observent une augmentation de la fréquence cardiaque, une nette augmentation du débit cardiaque, et une légère baisse de la pression artérielle. En outre, des effets secondaires, tels qu'une rougeur de la face, des céphalées, des crampes abdominales et des nausées sont fréquemment notés.

L'injection intraveineuse de PGE_1 chez le Chien provoque les mêmes modifications cardiovasculaires. Sur cet animal, des expériences ont permis de montrer que la PGE_1 possède une action vasodilatatrice propre sur les artérioles périphériques. Cette action est indépendante du système nerveux sympathique, qui intervient en revanche dans l'accélération réflexe de la fréquence cardiaque.

Pour HORTON (1963) la PGE_1 n'augmente que très faiblement la perméabilité des capillaires.

En France, les expériences de MILLIEU et Coll. (1965) ont mis en évidence une fonction hypotensive du rein. En effet, il est difficile de créer une hypertension rénale expérimentale chez

le Chien en altérant un seul rein, sans ôter le deuxième demeuré intact. Connaissant l'action vasodilatatrice des PGE, il est alors tentant de trouver parmi ces substances l'antagoniste du système rénine-angiotensine.

Or, LEE (1967) a mis en évidence dans la médullaire rénale une substance qu'il appela "médulline", et qui est une forme deshydratée de la PGE_2 . Cette dernière possède des propriétés hypotensives et vasodilatatrices des artérioles périphériques.

5°) Actions sur le système nerveux central.

Le tissu cérébral renferme des PG avec prédominance du composé F_2  . Cependant, ce sont les PGE_1 et PGE_2 qui sont recueillies par stimulation des voies sensitives ayant des synapses dans le thalamus (RAMWELL et SHAW, 1966).

Ce sont ces mêmes PGE qui, lorsqu'elles sont injectées dans les ventricules latéraux, déterminent chez le Chat un état stuporeux et des attitudes catatoniques. Les PGF, au contraire, se sont révélées inactives dans les mêmes conditions.

Pour de nombreux auteurs, les PG pourraient intervenir dans l'activité neuronale. Des travaux se poursuivent dans ce sens.

6°) Actions métaboliques.

On sait que les PGE agissent in vitro comme inhibiteurs de la lipolyse physiologique. Elles s'opposent ainsi à l'action

lipolytique qu'exercent certaines hormones (adrénaline, hormone thyroïdienne, hormone corticotrope, glucagon).

Par contre l'action des PGF est presque nulle.

Le mécanisme biochimique de l'action des PGE sur la lipolyse est élucidé actuellement : elles s'opposent à la formation du mono-phosphate d'adénosine cyclique. Cette substance active la lipase qui réalise la première étape de l'hydrolyse des triglycérides.

Ces résultats sont retrouvés in vivo, mais nécessitent des concentrations de PGE plus élevées que pour les expériences in vitro.

F. Dosage biologique

La propriété des PG de faire contracter le muscle lisse isolé est utilisée comme méthode de dosage. On emploie de préférence le côlon de Rat.

1°) Technique

Un animal est sacrifié, on prélève le côlon immédiatement après, et on lave le contenu avec du liquide de De Jalon (voir page 5).

L'organe isolé est maintenu dans ce liquide de survie, et placé dans un bain dont le volume est de 1,4 ml. Un barbotage d'air assure une oxygénation suffisante. Les expériences sont réalisées à la température de 23°C.

On effectue un enregistrement isométrique. Il s'inscrit, après amplification, sur une table enregistreuse (voir figure 4 a).

On provoque une contraction toutes les 4 minutes. On limite le temps de contact à une minute, en rinçant la préparation après chaque contraction.

2°) Principe du dosage.

On cherche à encadrer la contraction provoquée par le lot à doser entre une contraction plus intense et une contraction moins intense, provoquées par l'addition de solutions de PG de concentrations connues (voir figure 4 b).

Ainsi, on dispose d'un test biologique qui présente les

caractéristiques suivantes :

a) spécificité : on ajoute au liquide de De Jalon qui baigne l'organe isolé différents antagonistes de substances qui sont elles aussi capables de faire contracter le côlon de Rat : tel est le cas du sulfate d'atropine, de la mépyramine, et du méthylsergide, qui antagonisent respectivement l'action de l'acétylcholine, de l'histamine et de la sérotonine. La bradykinine, qui est un polypeptide, a été éliminée par l'extraction à l'éther.

b) sensibilité : le test permet de détecter des concentrations de PGE de l'ordre de 1 ng/ml.

c) facilement réalisable bien que l'on soit parfois gêné par les contractions spontanées de la préparation.

CHAPITRE II : LE ROLE DES PROSTAGLANDINES

EN OPHTALMOLOGIE

Nous rapporterons d'abord que les PG sont présentes dans l'iris, et que leur biosynthèse s'effectue in situ. Puis, nous étudierons l'action des PG pures injectées, d'une part dans la chambre antérieure, d'autre part par voie intraveineuse. Enfin nous exposerons quels sont les facteurs susceptibles de provoquer une libération de PG endogènes dans l'humeur aqueuse.

A. (Présence de prostaglandines dans l'oeil.)

1°) L'iris

C'est AMBACHE qui le premier, en 1957, mit en évidence la présence d'acides gras insaturés dans l'iris de Lapin.

Leur extraction est conforme au protocole que nous avons décrit ci-dessus (voir page 5).

Le même auteur les a mis également en évidence dans l'iris de nombreux mammifères dont l'Homme (AMBACHE, 1959).

Plus récemment, ces acides gras ont été identifiés par chromatographie à des PG. Ainsi, l'iris de Mouton contient des PGF_2 (ÄNGGARD et SAMUELSSON, 1964); les iris de Chat et de Lapin contiennent les PGE_2 et F_2 (AMBACHE, 1966).

Mais le plus souvent, on préfère utiliser des tests biologiques, dont la sensibilité à de faibles concentrations de PG présente des avantages dans l'expérimentation en ophtalmologie.

L'iris, comme d'autres tissus, ainsi que nous l'avons exposé auparavant, est capable de réaliser la biosynthèse des PG à partir d'acides gras essentiels. Ainsi, VAN DERP (1967, b) rapporte l'expérience suivante :

des yeux de Porc, obtenus immédiatement après abattage, sont congelés; l'iris, le cristallin et la rétine sont alors prélevés, puis mis à incuber à 37°C en présence d'acide dihomom-
~~γ~~-linolénique (acide cis 8, 11, 14 eicosatriénoïque) marqué au carbone 14. La réaction dure 30 minutes. On fait alors une extraction à l'éther en milieu acide, et les extraits neutralisés sont soumis à une chromatographie en couche mince en comparaison avec des PG témoins.

On évalue la radioactivité, et on met ainsi en évidence que seul parmi les tissus de l'oeil, l'iris est capable de synthétiser les PGE₁ et F₁ ~~α~~.

Le cristallin et la rétine ne synthétisent aucune PG.

Le rendement de la réaction est augmenté par l'adjonction de glutathion réduit. Celui-ci ne peut pas être remplacé, pour cet effet par d'autres composés renfermant des groupements thiols. Des inhibiteurs de l'oxydation (hydroquinone en particulier) stimulent également la réaction.

On peut donc écrire la réaction de la façon suivante :



Dans cette réaction :

- $C_{20}H_{34}O_2$ désigne l'acide cis 8, 11, 14 eicosatriénoïque
- GSH désigne le glutathion réduit
- $C_{20}H_{34}O_5$ désigne la PGE_1
- GSSG désigne le glutathion oxydé.

2°) Activité comparée des différents éléments de l'uvée antérieure.

L'extraction des PG est réalisée selon la méthode décrite auparavant (voir page 5).

L'activité de ces extraits est évaluée par des méthodes biologiques chez le Rat, sur le côlon isolé et sur la pression artérielle.

1) Actions sur le muscle lisse isolé.

a) Actions des extraits d'iris entier.

✓) ANBACHE (1957) avait appelé irine un produit qui s'est révélé être un mélange de PG, et qui fait contracter le côlon de Rat en présence d'atropine (10^{-6} g/ml).

β) WAITZMAN (1960), avec des extraits d'iris de Porc, observe une contraction qui n'est pas influencée par l'addition d'atropine (10^{-6} M) (voir figure 5).

Puis, dans le but de localiser les PG dans l'uvée antérieure, WAITZMAN (1960) réalise sous microscope binoculaire des dissections d'yeux de Porc. Il isole ainsi différents éléments de

l'uvée antérieure, et, à partir des fragments recueillis, il réalise l'extraction habituelle.

On doit disséquer rapidement pour éviter la dégradation des tissus.

Sur certains animaux, il effectue l'ablation d'un ruban de 1 à 1,5 mm autour du liseré pigmentaire de l'iris, isolant ainsi le sphincter pupillaire. Puis, à partir du tissu irien restant, il dissèque le dilatateur.

Sur un autre lot d'animaux d'expérience, il enlève les procès ciliaires, puis le muscle ciliaire.

Il ne semble pas que cette dissection permette d'obtenir des éléments anatomiques de l'uvée antérieure parfaitement purs, mais il n'en reste pas moins que les fragments ainsi recueillis contiennent respectivement une forte proportion des tissus que l'on veut étudier (WAITZMAN, 1960).

b) Actions comparées des extraits de sphincter et de dilatateur.

Elles sont représentées sur la figure 5.

On voit qu'il est impossible de conclure sur ces expériences, car l'auteur a utilisé des quantités différentes pour chacun des extraits.

c) Action des extraits de muscle ciliaire.

Ces extraits sont actifs, et cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine ($5 \times 10^{-7} M$) (voir figure 5).

d) Action des extraits de procès ciliaires.

On voit sur la figure 5 que la contraction obtenue avec les extraits de procès ciliaires est supprimée par l'atropine ($5 \times 10^{-7} M$).

On peut donc conclure de ces expériences que les procès ciliaires contiennent une substance parasymphomimétique, et non pas des PG.

2) Actions sur la pression artérielle.

WAITMAN et POSNER (1961) ont étudié séparément l'action des extraits de sphincter et de dilatateur sur la pression artérielle du Rat, après injection dans la veine jugulaire.

On sait en effet que les PGE abaissent la pression artérielle générale (voir page 15).

A la suite d'une injection d'extraits de sphincter correspondant à 0,4g de tissu, on observe une chute de pression artérielle de 25 à 30 mmHg ; avec le même poids de dilatateur, la baisse de pression est d'environ 15 mmHg. En outre, à dose égale, l'action dépressive du sphincter est plus durable que celle du dilatateur.

Mais on pourrait penser qu'il s'agit de l'action d'une même substance dont la concentration est différente dans les deux tissus. Pour vérifier cette hypothèse il aurait fallu injecter les extraits étudiés à diverses doses, mais ces expériences n'ont pas été réalisées.

D'autre part, bien que l'extraction à l'éther permette très vraisemblablement d'éliminer l'acétylcholine, on peut regretter que les rats n'aient pas été préalablement traités par l'atropine, de façon à éliminer l'action d'une éventuelle substance parasymphomimétique.

B. Action des prostaglandines introduites dans la chambre antérieure de l'oeil.

Cette étude, réalisée par WAITMAN et KING en 1967, a pour but de mettre en évidence l'action des PG sur le diamètre pupillaire et sur la modification de la dynamique de l'humeur aqueuse.

1°) Montage expérimental.

Les expériences sont effectuées sur des lapins albinos. Les animaux sont anesthésiés à l'uréthane et trachéotomisés. On enregistre la pression artérielle à l'aide d'une canule placée dans l'artère fémorale, en ayant pris la précaution d'injecter au préalable aux animaux de l'héparine par voie intraveineuse.

Les lapins sont placés sur le côté, la tête reposant sur plusieurs épaisseurs de caoutchouc mousse dans lequel on a ménagé une dépression afin de ne pas comprimer l'oeil de ce côté. La tête de l'animal est soigneusement immobilisée. On recouvre le corps d'une couverture pour lutter contre l'hypothermie. On maintient l'hydratation de la cornée par des instillations répétées d'eau physiologique.

Une canule est mise en place dans la chambre antérieure à l'aide d'un appareil primitivement décrit par SEARS (1960 g) (voir figure 6) : on évite ainsi une compression prolongée du globe, ou une irritation conjonctivale ; au cours de l'intervention, ni l'iris ni le cristallin ne sont lésés.

Deux aiguilles sont introduites dans la chambre antérieure, chacune à une des extrémités de l'aire de la fente palpébrale.

Les extrémités des aiguilles situées dans la chambre antérieure sont mises en connexion, de façon à assurer la stabilité du montage (voir figure 7).

L'extrémité externe des aiguilles est reliée à des tubulures en vivosil de diamètre exactement adapté à celui des aiguilles.

L'une des aiguilles, A, est destinée à l'enregistrement de la pression intra-oculaire ; l'autre, B, est reliée à une tubulure en Y qui permet soit d'injecter des substances dans la chambre antérieure, soit de perfuser cette dernière.

L'occlusion de l'extrémité de l'aiguille B sert à empêcher la transmission directe de pression dans l'aiguille A au cours d'une injection. Des orifices latéraux assurent la perméabilité des deux aiguilles.

Le montage est schématisé sur la figure 8.

Pour éviter les fuites, tous les raccords sont scellés avec de l'epoxy-résine.

Le capteur de pression et ses tubulures sont lavés avec une solution d'eau physiologique héparinée (10 unités/ml).

Les enregistrements de la pression artérielle et de la pression oculaire sont réalisés à l'aide de capteurs de pression électroniques.

2°) Résultats

(1) Action sur le diamètre pupillaire

WAITZMAN et KING évaluent le myosis par tout ou rien.

a) Réponse à l'injection de 15 μ l de solution tampon dans la chambre antérieure (4).

Cette étude a été réalisée sur 40 animaux. Un myosis est observé chez 6 d'entre eux (voir figure 9).

b) Réponse à l'injection de prostaglandines dans la chambre antérieure.

La figure 9 montre la fréquence du myosis provoqué par les PGE_1 , E_2 et F_1 $\angle$.

On voit que le myosis apparaît de façon constante lorsque la dose de PGE_1 est égale ou supérieure à 500 ng.

Par contre, de fortes doses de PGF_1 $\angle$ (125 μ g) sont nécessaires pour obtenir un myosis.

c) Influence de l'atropine.

WAITZMAN et KING (1967) ont montré que le myosis provoqué chez le Lapin par les PG pures persistent en présence d'atropine. Tel est également le cas du myosis qu'avait observé AMBACHE dès 1966 chez la même espèce sous l'influence d'extraits étherés d'iris de Lapin.

(4) La solution tampon utilisée est un tampon phosphate à pH = 7,9. Elle sert de solvant pour les substances étudiées.

Mais, comme l'ont constaté LEVY et MICHAEL (1938) certaines souches de lapins résistent à l'atropine du fait que ces animaux sont capables d'hydrolyser cette substance grâce à une atropine-estérase qu'ils possèdent dans leur équipement enzymatique. Ces animaux n'ont pas été écartés des expériences par WAITZMAN et KING, alors qu'ils l'avaient été par AMBACHE (1966) grâce à la méthode décrite par AMBACHE et coll. en 1964.

(2) Action sur la dynamique de l'humeur aqueuse.

1) Action sur la pression intra-oculaire.

a) Pression intra-oculaire de référence

Après mise en place du montage, la pression intra-oculaire (PIO) est enregistrée de façon continue. On prend pour référence la valeur de la PIO lorsque cette dernière se maintient à une valeur constante pendant 5 minutes.

Sa valeur est de $16,6 \pm 0,3$ mm Hg (moyenne calculée sur 159 yeux).

Chez quelques animaux, on note une élévation spontanée et transitoire de la PIO. Cette élévation atteint quelques mm Hg, et ne se prolonge pas au-delà d'une heure. Bien que, comme on le verra plus loin, cette élévation spontanée de la PIO soit notablement inférieure par son intensité et à sa durée à celle que provoquent les PG, ces animaux sont éliminés de l'expérimentation.

b) Conséquences d'une injection de 15 μ l de solution tampon dans la chambre antérieure.

On obtient une élévation légère et éphémère de la PIO, suivie d'un retour très rapide à la valeur de référence (voir figure 10).

c) Conséquences d'une injection de prostaglandines dans la chambre antérieure.

WAITZMAN et KING (1967) étudient l'action des PGE_1 et F_1 $\swarrow$:
Ils injectent d'abord les PG en solution dans 10 μ l de tampon, puis 5 μ l de tampon seul afin de rincer les tubulures.

L'effet maximal provoqué par l'administration de PGE_1 (100 ng) apparaît en quelques minutes, et se maintient pendant 3 heures et plus (voir figure 10).

L'ensemble de cette étude expérimentale (voir figure 9) montre que :

$\swarrow$) toutes les doses de PGE_1 supérieures à 10 ng entraînent une élévation hautement significative de la PIO (coefficient de risque inférieur à 1 p. 1000).

β) La dose de 2,5 μ g de PGE_2 apparaît aussi active qu'une dose égale de E_1 .

$\swarrow$) La PGE_1 $\swarrow$ est considérablement moins active que les PGE :
en effet, à la dose de 125 μ g, elle n'entraîne pas d'élévation

significative de la PIO.

2) Action sur la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse.

Pour préciser le mécanisme de l'élévation de la PIO provoquée par les PGE, WAITZMAN et KING (1967) étudient l'action de ces substances sur la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse.

a) Techniques.

Pour mesurer la facilité d'écoulement, on réalise une perfusion de la chambre antérieure à l'aide de la technique décrite par SEARS (1960, b). (voir figure 8). Une des branches de la tubulure en Y est alors clampée ; l'autre branche est connectée à l'aiguille d'une seringue de 250 μ l montée sur une pompe. Celle-ci permet de perfuser une solution d'eau physiologique à un débit constant (2 à 5 μ l/min).

Il est nécessaire de vérifier l'étanchéité du circuit de perfusion.

Après avoir administré la substance à étudier, on évalue la PIO lorsque cette dernière a atteint une valeur stable pendant 5 minutes. Soit P_1 cette valeur. On perfuse alors à un débit $\dot{q}$ (2 à 5 μ l/min), jusqu'à ce que la PIO atteigne une valeur stable pendant 5 minutes. Soit P_2 cette valeur.

La facilité d'écoulement (C) est donnée par la formule suivante :
$$C = \frac{\dot{q}}{P_2 - P_1}$$

On l'exprime donc en μ l/min/mm Hg.

b) Résultats

↳ Action du tampon phosphate

La facilité d'écoulement a été mesurée chez 15 animaux immédiatement après une injection de 15 μ l de tampon phosphate. Sa valeur moyenne est de 0,426 μ l/min/mmHg.

β) Action des PGE₁

Les auteurs étudient l'action des PGE₁ à des doses comprises entre 100 et 5000 ng.

La valeur moyenne de C est alors de 0,540 μ l/min/mmHg (étudiée sur 7 animaux).

Pour WAITZMAN et KING, on peut conclure que les valeurs de C, avec ou sans l'action de la PGE₁, ne diffèrent pas de façon statistiquement significative.

3) Action sur la concentration des protéines de l'humeur aqueuse.

Puisque la facilité d'écoulement n'est pas modifiée, WAITZMAN et KING (1967) se demandent si l'hypertonie provoquée par les PGE est liée à une augmentation de la perméabilité des capillaires de l'uvée antérieure.

a) Technique

Ils évaluent la perméabilité des capillaires de l'uvée antérieure en dosant les protéines dans l'humeur aqueuse par la technique décrite par LOWRY et coll. (1951). Il s'agit d'une réaction colorée spécifique du noyau tyrosine permettant des

microanalyses. La sensibilité de cette méthode permet d'évaluer des concentrations de protéines supérieures à 5 $\mu\text{g/ml}$.

L'humeur aqueuse est prélevée lorsque la PIO se maintient à une valeur stable pendant 5 minutes à la suite de l'administration intra-camérulaire de la substance à étudier.

b) Résultats

Ils sont exprimés sur le tableau 2.

Selon WAITZMAN et KING, l'augmentation du taux des protéines que provoque la PGE_1 n'est significative (coefficient de risque inférieur à 5 p. 100) que lorsque cette substance est administrée à la dose de 2,5 μg .

4) Discussion

Ainsi, les PGE_1 et E_2 modifient la dynamique de l'humeur aqueuse, alors que la PGE_1 ~~est~~ est dépourvue de toute action.

On obtient une hypertonie à partir de la dose de 25 ng de PGE_1 . Cette hypertonie n'est pas liée à une diminution de la facilité d'écoulement. Elle ne semble pas liée, non plus, à une augmentation de la perméabilité des capillaires, qui n'apparaît que pour des doses bien plus élevées de PGE_1 (2,5 μg).

Comment alors expliquer le mécanisme de cette hypertonie oculaire ? Connaissant l'action vasodilatatrice des PGE, on peut alors penser qu'elles provoquent une vasodilatation des vaisseaux de l'uvée antérieure et une hypersécrétion d'humeur aqueuse.

C. (Action des prostaglandines pures injectées par voie intra-veineuse.)

Après avoir étudié l'action des PG administrées par voie intra-camérulaire, WAITZMAN et KING (1967) se demandent si ces substances élèvent la PIO lorsqu'elles sont administrées par la voie intraveineuse (5).

Pour cela, ils enregistrent simultanément la PIO et la pression artérielle générale chez le Lapin.

1°) Action de la prostaglandine E_1

Les résultats sont exprimés sur la figure 11 a.

On voit que :

- a) il faut atteindre la dose de 5 μ g de PGE_1 pour observer une chute importante de la pression artérielle générale.
- b) L'augmentation de la PIO est d'autant plus faible que la dose administrée est plus élevée.

Ce paradoxe apparent peut s'expliquer par le fait que toute substance abaissant brutalement la pression artérielle générale tend à abaisser également la pression intra-oculaire : tel est le cas, par exemple, de l'isoprénaline (voir figure 11 b).

(5) Les PG administrées par voie intraveineuse ne provoquent pas de myosis.

Ainsi l'action de la PGE_1 sur la PIO pourrait refléter en fait la somme algébrique de l'effet primaire, direct, de cette substance sur la PIO, et de l'effet secondaire, consécutif à la chute de la pression artérielle générale.

2°) Action de la prostaglandine F_1 $\angle$

La PGE_1 $\angle$ n'est active qu'à la dose de 125/ μ g ; elle entraîne alors une baisse de la pression artérielle et de la PIO identique à celle que l'on obtient avec 5/ μ g de PGE_1 .

D. Libération de prostaglandines in situ, dans l'oeil.

Nous avons vu que l'on trouve des PG dans l'iris de nombreuses espèces animales, en particulier du Lapin. D'autre part, les PG administrées par voie intra-camérulaire sont capables d'exercer diverses actions oculaires. Il est donc permis de se demander si les PG contenues dans l'iris peuvent être libérées dans la chambre antérieure de l'oeil, au cours de diverses circonstances expérimentales ou pathologiques, et exercer ainsi leurs actions.

C'est ainsi qu'AMBACHE et coll. (1965) ont étudié chez le Lapin l'influence d'un traumatisme de l'iris, d'un collapsus de la chambre antérieure, et d'une mobilisation du cristallin.

Ces recherches se divisent en deux rubriques :

- observations des modifications provoquées par des stimulations de l'iris.

- A la suite de ces stimulations, mise en évidence dans l'humeur aqueuse d'une substance qui présente les caractéristiques des PG.

1°) Conséquences des stimulations mécaniques de l'iris.

1) Techniques

a) Préparation des animaux.

Les lapins sont anesthésiés à l'uréthane (1,6 à 2 g/kg par voie intra-veineuse), et maintenus sur une plaque chauffante. On surveille leur température centrale à l'aide d'un couple thermoélectrique placé dans le rectum.

On met en place une canule trachéale, de façon à pouvoir soumettre l'animal à une ventilation artificielle en cas de nécessité.

Après dénudation d'une veine du pied, on introduit une canule, et on injecte immédiatement de l'héparine (250 à 1000 unités/kg) et du sulfate d'atropine (1 à 10 mg/kg).

b) Enregistrement de la pression intra-oculaire (PIO) (voir figure 12).

On dispose d'un capteur de pression, que l'on étalonne au préalable en le mettant en communication, grâce à un robinet à 3 voies (position A), avec un réservoir contenant du liquide de De Jalon qui peut être porté à des pressions variables connues.

On ponctionne alors la chambre antérieure à l'aide du canon décrit par SEARS (1960, a) (voir fig. 6). L'aiguille utilisée présente les caractéristiques suivantes :

- diamètre intérieur = 0,4 mm
- diamètre extérieur = 0,7 mm
- longueur = 59 mm

Pour éviter une issue d'humeur aqueuse au cours de la ponction, l'aiguille est soumise à une pression d'environ 20 mmHg (robinet à 3 voies en position B), qui a pour rôle d'équilibrer la PIO du Lapin (SEARS, 1960, a., KUPFER, 1961).

Pour ne pas léser l'iris ou le cristallin, l'aiguille est munie d'un manchon en caoutchouc siliconé, large de 4 mm, situé à 3 à 4 mm de l'extrémité de l'aiguille. Ce manchon sert de butoir lors de la ponction.

Une fois l'aiguille en place, le robinet mis en position C permet de faire communiquer la chambre antérieure de l'oeil avec le capteur, et d'enregistrer la PIO.

2) Résultats

a) Stimulations

AMBACHE et coll. (1965) étudient la PIO des deux yeux, selon la technique décrite ~~ci-dessous~~.

Les stimulations sont faites au niveau d'un seul oeil. Le stimulus consiste en des chocs répétés sur l'iris, réalisés à l'aide de l'aiguille qui a été mise en place dans la chambre antérieure. Pour cela, on recule le manchon d'arrêt, et on introduit plus profondément l'aiguille, de façon à la porter au contact de l'iris. On imprime alors à l'aiguille des mouvements de balayage de la surface antérieure de l'iris, entre 7 h et 11 h. Ce mouvement est réalisé une dizaine de fois, puis l'aiguille est remise en place.

b) Conséquences

↳ Modifications de la pression intra-oculaire (voir figure 13).

La PIO enregistrée avant la stimulation est de 24 mmHg.

Après la stimulation, on observe une élévation de la PIO, qui atteint un maximum de 42 mmHg, dans un délai de 14 minutes.

L'oeil contralatéral, dont l'iris n'a pas été traumatisé, présente des modifications plus discrètes.

B) Modifications du diamètre pupillaire (voir figure 13).

On note, après la stimulation, un myosis maximal à la vingtième minute.

La pupille opposée reste inchangée.

Y) Modifications vasculaires

En fin d'expérience, on effectue un examen histologique de l'iris, qui montre une nette vasodilatation sans lésions hémorragiques.

3) Discussion

Ainsi l'irritation mécanique de l'iris est suivie chez le Lapin d'une nette augmentation de la PIO.

Cependant AMBACHE et coll. (1965) ont observé le même phénomène chez certains animaux, même en l'absence de toute stimulation voulue. En fait, il est difficile d'éliminer, dans de tels cas, une irritation involontaire de l'iris.

L'augmentation de la PIO, et le myosis provoqués par la stimulation de l'iris demeurent inchangés après administration intraveineuse de sulfate d'atropine (1 à 10 mg/kg). Or tous

les animaux utilisés étaient dépourvus d'atropine-estérase.

On en conclut que le myosis et l'élévation de la pression intra-oculaire ne sont pas de nature cholinergique. On peut d'autre part remarquer que ces phénomènes sont totalement inhibés par l'administration locale d'une substance α -adrénergique telle que la néosynéphrine (THOMAS, 1968).

2°) Mise en évidence de prostaglandines dans la chambre antérieure de l'oeil.

AMBACHE et coll. (1965) ont constaté qu'un collapsus de la chambre antérieure est suivi, chez le Lapin, d'un myosis prolongé, d'une vasodilatation uvéale et d'une augmentation de la PIO.

Ces phénomènes s'accompagnent de l'apparition dans l'humeur aqueuse d'une substance capable de faire contracter le côlon isolé de Rat. Pour étudier plus complètement les conditions dans lesquelles cette substance est libérée, les mêmes auteurs ont mis au point une perfusion de la chambre antérieure.

1) Caractérisation d'une substance active dans l'humeur aqueuse

a) Technique

Les lapins sont anesthésiés, et préparés selon la méthode habituelle (voir page 36). La ponction de la chambre antérieure est effectuée à l'aide d'une aiguille de 26 ou 30-G. L'humeur aqueuse est prélevée à l'aide d'une seringue graduée à 0,01 ml.

On utilise la même voie pour prélever l'humeur aqueuse seconde.

b) Résultats

Dans l'humeur aqueuse première (0,34 ml) les auteurs ne mettent en évidence aucune substance capable de faire contracter le cêlon isolé de Rat.

Dans l'humeur aqueuse seconde (0,35 ml), prélevée après que la chambre antérieure s'est reformée (soit 15 minutes plus tard), on note la présence d'une faible quantité de substances actives (voir figure 14).

En outre, les auteurs ont mis en évidence la présence d'une substance active dans l'humeur aqueuse première de l'oeil contralatéral, après un nouveau délai de 15 minutes.

2) Caractérisation d'une substance active dans le liquide de perfusion de la chambre antérieure.

a) Mise en place de la perfusion (voir figure 15_a).

Le liquide de perfusion utilisé est la solution de De Jalon. Celle-ci s'écoule à partir d'un réservoir F_1 connecté par une tubulure en caoutchouc siliconé à un système de réchauffement. Ce dernier est réalisé par une aiguille à ponction lombaire enfouie sous la peau entre les épaules de l'animal, et émergeant sur la ligne médiane entre les oreilles. De ce point, la connexion avec l'aiguille d'entrée dans la chambre antérieure se fait par une tubulure en caoutchouc siliconé dont le diamètre intérieur est de 0,45 mm, et le diamètre extérieur, de 2,3 mm.

L'aiguille d'entrée, dont le calibre est de 22 G, est munie d'un bras latéral de 1 cm en acier inoxydable situé à 7 mm de l'extrémité émoussée.

Le bras latéral est connecté par un tube en polyéthylène à un capteur de pression, qui peut être relié à un dispositif d'étalonnage grâce à un robinet à 3 voies R1 (en position A). Le circuit de perfusion de la chambre antérieure est complété par une aiguille de sortie de 22 G, sans bras latéral, en connexion avec une tubulure siliconée fine.

Pour éviter de léser l'iris au cours des ponctions, les deux aiguilles sont munies d'un manchon de caoutchouc siliconé (voir page 38).

Le débit du liquide ayant perfusé la chambre antérieure est évalué par comptage des gouttes, à l'aide d'une cellule photoélectrique.

Le liquide atteint alors directement un bain à organe isolé, dans lequel est monté le côlon de Rat.

Pour empêcher l'issue d'humeur aqueuse lorsque l'on ponctionne la chambre antérieure, on porte la pression dans l'aiguille d'entrée à 25 cm d'eau (soit environ 20 mmHg), en surélevant le flacon réservoir F_1 .

La ponction de la chambre antérieure est effectuée à l'aide du canon décrit par SEARS (1960, a). Lorsque l'aiguille d'entrée est mise en place, on clampe le circuit d'entrée de façon à éviter une importante élévation de pression dans la chambre antérieure.

De même, avant de mettre en place l'aiguille de sortie, un robinet à 3 voies R_2 (en position A) permet de mettre cette dernière en connexion avec le capteur et avec un flacon F_2 contenant du liquide de De Jalon que l'on porte à une pression de 20 mmHg, à l'aide d'une poire en caoutchouc. Cette pression est mesurée à l'aide d'un manomètre.

Lorsque l'aiguille de sortie est mise en place, le robinet R_2 est mis en position B, isolant le flacon F_2 et le capteur. On met ainsi en communication l'aiguille de sortie avec le bain à organe isolé. On déclame simultanément le circuit d'entrée pour mettre en route la perfusion, et on enregistre la pression de perfusion en mettant le robinet R_1 en position B ; on place alors le flacon réservoir F_1 à une hauteur telle que la PIO enregistrée à l'aide du capteur soit d'environ 20 mmHg, de façon à assurer un débit de perfusion de 0,15 à 0,30 ml/min. Dans ce cas, cette hauteur, évaluée de façon empirique, est comprise entre 30 et 45 cm à partir de l'oeil. Le sommet du bain à organe isolé est placé au même niveau que l'oeil.

L'espace mort total entre l'oeil et le bain à organe est de 0,23 à 0,3 ml, représentant 1 à 2 minutes d'écoulement.

La position idéale des aiguilles semble être respectivement à 3 h et à 9 h ; de cette manière, leurs extrémités sont éloignées le plus possible l'une de l'autre, et l'on peut obtenir une perfusion de la totalité de la chambre antérieure (voir figure 15 b).

Cependant comme la chambre antérieure est peu profonde à sa périphérie, il n'est pas possible de placer les aiguilles à moins de 3mm du limbe. On est alors parfois amené à les croiser dans la chambre antérieure, de façon à séparer le plus possible leurs extrémités.

b) Le test biologique

Les substances libérées sont caractérisées sur le côlon de Rat (voir page 18). Le volume du bain est de 1,4 ml. L'organe isolé est soumis au perfusat pendant des périodes de 3 minutes séparées par des phases de rinçage qui durent dix secondes. AMBACHE et coll. (1965) ont également utilisé des côlons de Mérieux, dans un bain porté à 30°C, dont les contractions spontanées sont moins amples et moins fréquentes.

c) Résultats

1) Réponses à différents types de stimulations

- Collapsus de la chambre antérieure

On réalise un collapsus de la chambre antérieure en clamping la tubulure d'entrée du liquide de perfusion.

Puis on déclame pour remettre en route la perfusion ; on note alors une très importante contraction du côlon de Rat dépassant même l'échelle utilisée sur la table enregistreuse.

Le bain à organe est alors lavé toutes les minutes pendant 50 minutes pour obtenir le retour de la préparation de muscle

isolé à son tonus initial (voir figure 16). AMBACHE et coll. (1965) étudient également l'influence d'un abaissement modéré de la pression de perfusion. Pour cela, ils abaissent cette dernière pendant 1 minute, en portant le flacon F₁ au-dessous du niveau initialement établi. L'activité décelée sur le côlon de Rat est alors à peine perceptible. Ainsi une diminution modérée de la pression de perfusion ne semble pas réaliser un stimulus suffisant.

- Chocs directs sur l'iris

On utilise l'une des aiguilles de perfusion pour réaliser des stimulations de durée et de siège variables. Ces stimulations sont effectuées selon la technique décrite page 38.

On voit sur la figure 17 que plus la surface irienne touchée est étendue, et plus les stimulations sont répétées, plus la quantité de substance active libérée est importante.

- Mobilisation du cristallin

Pour réaliser cette expérience, une troisième aiguille est mise en place dans la chambre antérieure, et plantée dans le cristallin. Au cours de ces manœuvres, on enregistre la libération d'une substance active sur le côlon de Rat. Puis après retour de la préparation au tonus initial, on imprime des mouvements de translation du cristallin par l'intermédiaire de la troisième aiguille. On enregistre alors la libération d'une substance active dans le perfusat.

β) Existence d'une "activité spontanée"

On peut déceler parfois dans le perfusat l'existence d'une substance active en dehors de toute stimulation connue. Mais dans ce cas, il est bien difficile d'éliminer de façon certaine, une erreur technique ayant provoqué un stimulus non désiré.

γ) Identification de la substance libérée aux prostaglandines

Le facteur libéré se distingue des autres substances capables de faire contracter le côlon de Rat :

- l'acétylcholine

Le bain à organe isolé contient du sulfate d'atropine (10^{-6} g/ml), et l'acétylcholine ne peut donc plus agir sur le côlon de Rat.

- L'histamine

est de même éliminée par l'utilisation de son antagoniste spécifique, la mépyramine (10^{-8} g/ml).

- La 5-hydroxytryptamine

est également éliminée par la présence d'un antagoniste de son action sur le côlon de Rat : le diéthylamide de l'acide lysergique (2×10^{-7} g/ml).

- La bradykinine et les autres polypeptides

Pour les éliminer, on utilise des préparations de côlon de Rat insensibles à la bradykinine. En outre, AMBACHE et coll.

(1965) ont montré que la substance active contenue dans le perfusat de la chambre antérieure est soluble dans l'éther en milieu acide, ce qui permet d'éliminer tous les polypeptides, qui sont, eux, insolubles dans les mêmes conditions.

Il est donc permis de penser que la substance ainsi libérée se rapproche des PG qu'AMBACHE et coll. (1966) ont caractérisées dans l'iris de Lapin (PGE_2 et PGF_2 $\swarrow$). En raison de la faible quantité des substances libérées, on n'a pu jusqu'à présent confirmer leur nature chimique par chromatographie.

3°) Mécanisme de la libération des prostaglandines.

Les travaux d'AMBACHE et coll. (1965) ont mis en évidence que des traumatismes de l'iris provoquent du même côté un myosis résistant à l'atropine, une élévation de la tension oculaire, une vasodilatation des vaisseaux iriens, et parallèlement, une libération de PG dans la chambre antérieure de l'oeil.

Ces phénomènes se rapprochent des observations d'anciens auteurs qui, après stimulations du bout périphérique du trijumeau sectionné dans sa portion intracrânienne, notaient une contraction de la pupille (MAGENDIE 1824, Claude BERNARD 1858, DONDERS 1864), et une élévation de la pression intra-oculaire (DONDERS 1864, MORAT et DOYON 1902, FRANÇOIS FRANK 1875).

En 1957, PERKINS reprenant ces expériences de stimulation centrifuge du trijumeau, obtient, du côté stimulé, une contraction pupillaire prolongée qui résiste à l'atropine, et demeure inchangée à la suite d'une sympathectomie cervicale. Il obtient également une élévation de la pression intra-oculaire, une augmentation de la température de la région ciliaire, une vasodilatation des vaisseaux épiscléaux, et une augmentation de la concentration des protéines de l'humeur aqueuse.

Ces phénomènes ont été confirmés par THOMAS (1968). De plus, ce même auteur (1968) montre que l'on peut provoquer expérimentalement, chez le Lapin, des hypertonies oculaires qui s'accompagnent de myosis.

Pour cela, il utilise diverses méthodes, telles qu'une injection intra-camérulaire d'air ou de méthylcellulose, une injection sous-conjonctivale de substances irritantes comme le chloroforme, ou un traumatisme du globe. Dans tous ces cas, l'apparition de l'hypertonie et du myosis peut être inhibé par une iridectomie préalable.

Selon THOMAS, le mécanisme commun à tous ces glaucomes expérimentaux ferait intervenir un phénomène axonique dont les voies afférentes et efférentes emprunteraient les terminaisons nerveuses de l'iris. Ce phénomène aboutirait à la libération

d'une substance active contenue dans l'iris.

Les résultats obtenus par AMBACHE et coll. dès 1965, suggèrent que la substance libérée pourrait être identifiée aux prostaglandines.

Cette hypothèse pourrait expliquer la survenue d'une hypertension secondaire lors des phénomènes irritatifs du segment antérieur tels que les contusions, les pincements iriens, les synéchies, ou les uvéites hypertensives. En outre, les PG, qui favorisent la congestion du tractus uvéal, pourraient intervenir dans le déclenchement des crises subaiguës de fermeture de l'angle, sur des yeux anatomiquement prédisposés.

CONCLUSIONS

Les prostaglandines (PG) sont des acides gras non saturés dont la molécule comprend vingt atomes de carbone. Elles se répartissent en deux catégories : PGE et PGF, qui ne diffèrent l'une de l'autre que par le degré d'oxydation sur le carbone 9. Elles ont été isolées principalement à partir des vésicules séminales, mais aussi à partir de très nombreux tissus, chez diverses espèces, dont l'Homme. Leur biosynthèse est effectuée à partir d'acides gras essentiels.

Ces substances sont douées d'actions biologiques multiples : elles font contracter les muscles lisses de divers organes tels que l'utérus, les bronches, et le tube digestif. Ces propriétés permettent d'effectuer le dosage biologique des PG. En outre, les PGE sont douées d'une puissante action vasodilatatrice, se comportent comme des sédatifs du système nerveux central, et inhibent la lipolyse.

Les PG ont fait l'objet de diverses recherches en ophtalmologie. C'est ainsi que l'on a isolé par chromatographie les PGE et PGF à partir de l'iris de diverses espèces. L'iris s'est montré capable d'en effectuer la biosynthèse in vitro.

Les PG administrées dans la chambre antérieure provoquent chez le Lapin un myosis prolongé qui résiste à l'atropine.

En outre les PGE élèvent la pression intra-oculaire, sans abaisser la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse.

Le mécanisme de cette hypertonie semble liée à leur action sécrétrice.

On n'observe guère d'actions oculaires lorsque les PGE sont administrées par voie intraveineuse.

Les PGE contenues dans l'iris peuvent être libérées dans l'humeur aqueuse chez le Lapin, sous l'influence de divers stimulus locaux, tels qu'un collapsus de la chambre antérieure, des traumatismes de l'iris, ou une mobilisation du cristallin.

On a pu mettre en évidence cette libération en effectuant des perfusions de la chambre antérieure.

Enfin, l'hypothèse d'une libération de PG lors de phénomènes irritatifs du segment antérieur de l'oeil avec hypertonie oculaire est envisagée.

ESPECES	MILIEUX	E ₁	E ₂	E ₃	F ₁ <	F ₂ <	F ₃ <
Homme	Liquide séminal	+	+	+	+	+	
"	Poumon					+	
"	Endomètre		+				
Singe	Poumon					+	
Porc	Poumon					+	
Mouton	Liquide séminal	+	+	+	+	+	
"	Vésicules séminales	+	+	+	+		
"	Poumon		+		+	+	+
"	Iris					+	
Boeuf	Poumon					+	
"	Cerveau					+	
Chat	Thymus	+					
"	Iris		+			+	
Lapin	Médullaire du rein		+				
"	Iris		+			+	

TABLEAU 1

Distribution des principales prostaglandines dans divers milieux biologiques (d'après U.-S. VON EULER et ELIASSON, 1967).

Substances injectées	Doses de PGE ₁ en μ g	Concentrations des protéines dans l'humeur aqueuse (en ng/100 μ l).
Tampon	0	120 $\pm$ 35
PGE ₁	0,010	210 $\pm$ 71
PGE ₁	0,100	266 $\pm$ 133
PGE ₁	2,5	582 $\pm$ 135

TABLERAU 2

Influence de la PGE₁ sur la concentration des protéines dans l'humeur aqueuse.

Le volume injecté est de 15 μ l.

(D'après WAITZMAN et KING, 1967).

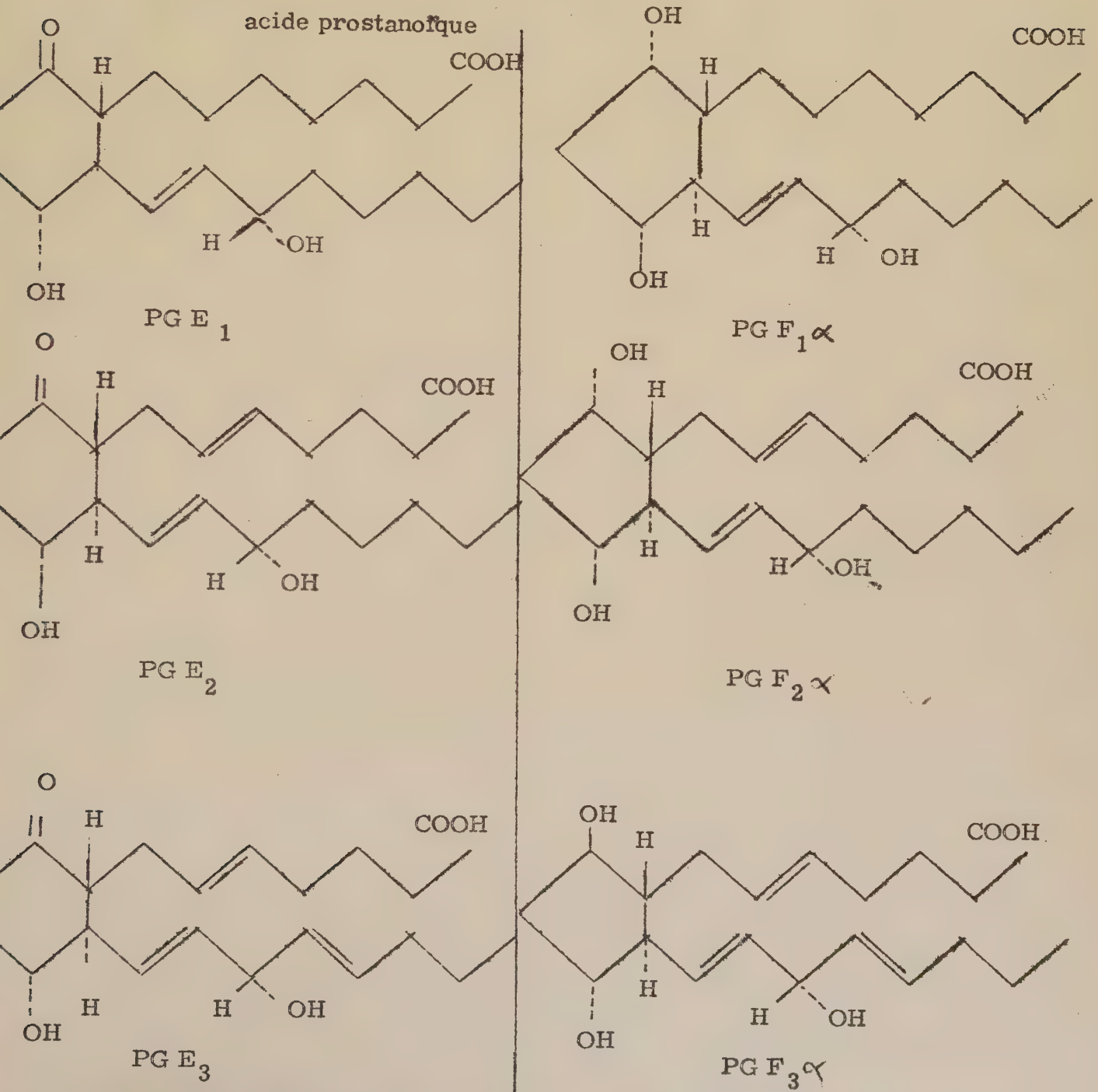
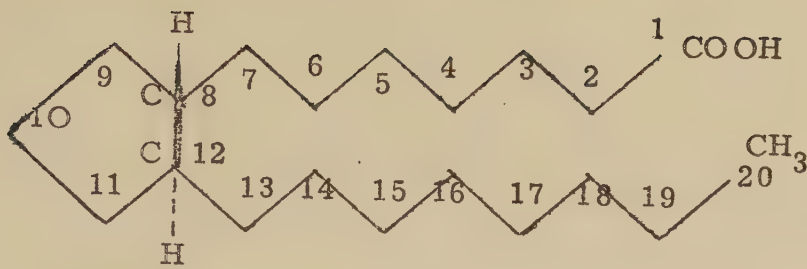


figure 1 = formules de l'acide prostanofique et des différentes PG primaires.

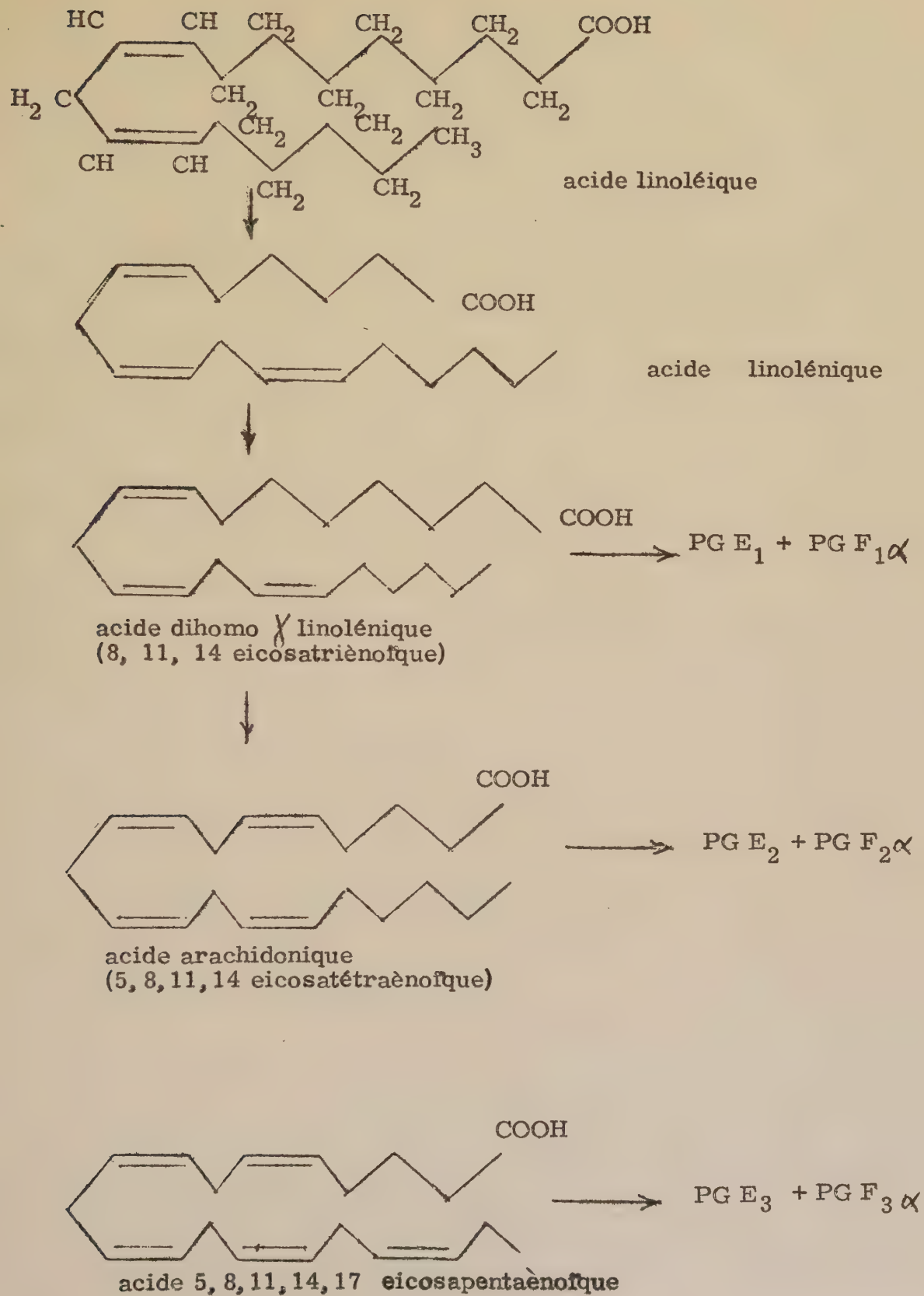


Figure 2 : Biosynthèse des PG (d'après BERGSTRÖM et coll., 1964, a, et BERGSTRÖM, 1967).

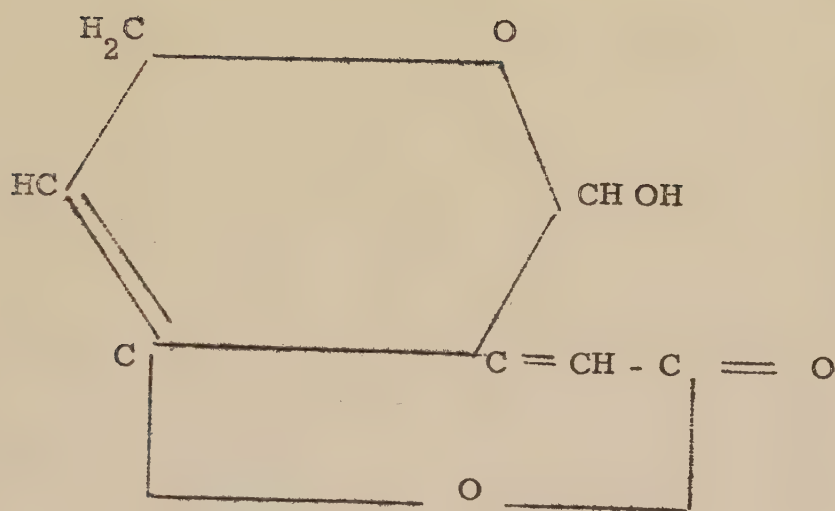


figure 3 = formule de la patuline

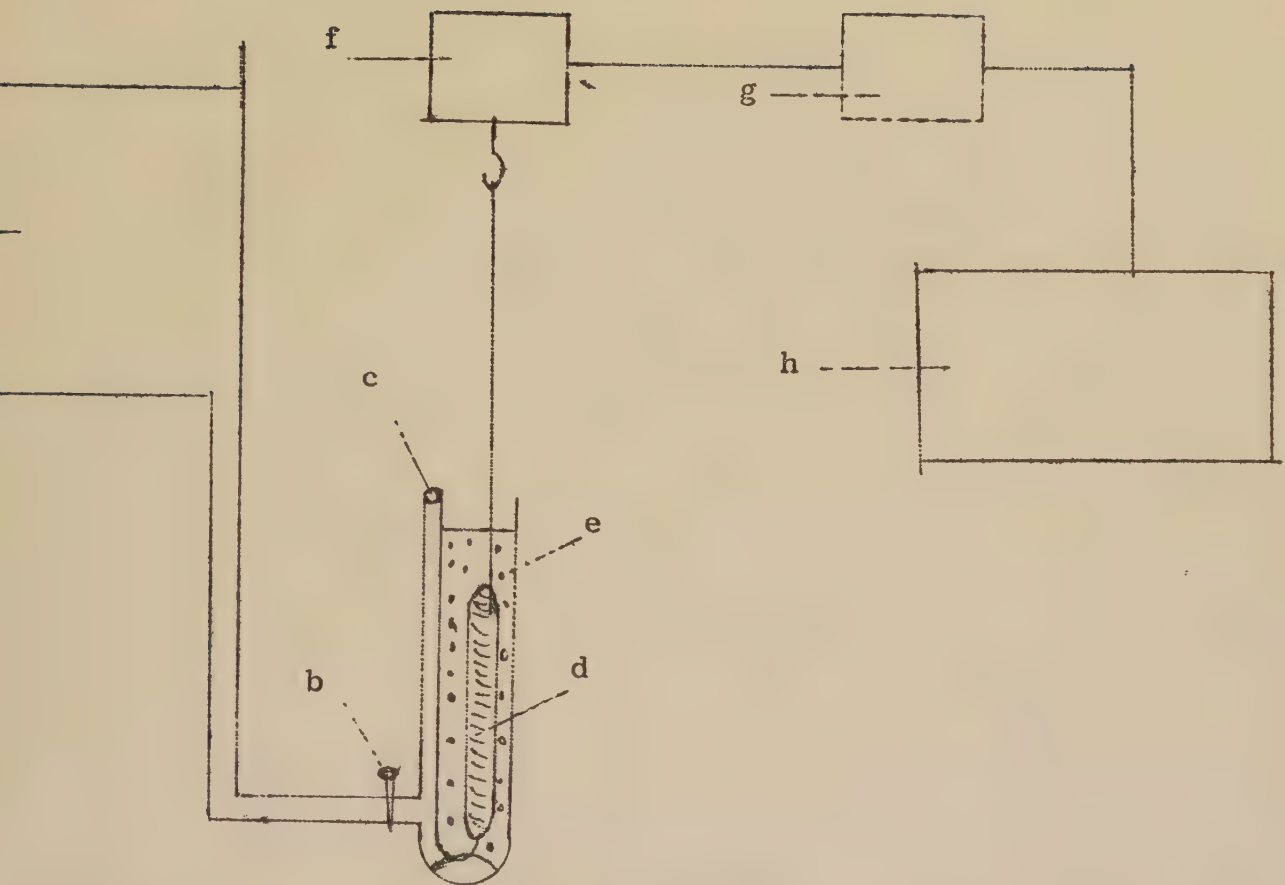


Figure 4a : enregistrement isométrique des contractions du muscle intestinal isolé (côlon de Rat)

- a) liquide de DE JALON
- b) robinet d'admission
- c) point fixe
- d) organe isolé
- e) barbotage d'air
- f) myographe isométrique
- g) étage d'amplification
- h) table enregistreuse

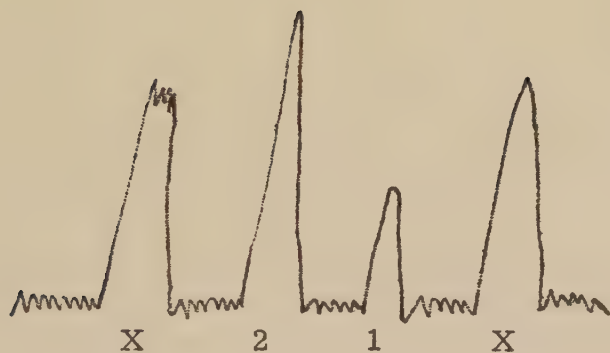


Figure 4 b : contractions du côlon isolé de Rat

- Le volume du bain est de 1,4 ml
- Les chiffres indiquent les quantités de PGE_2 ajoutées (en ng)
- X : solution à doser (0,1 ml)

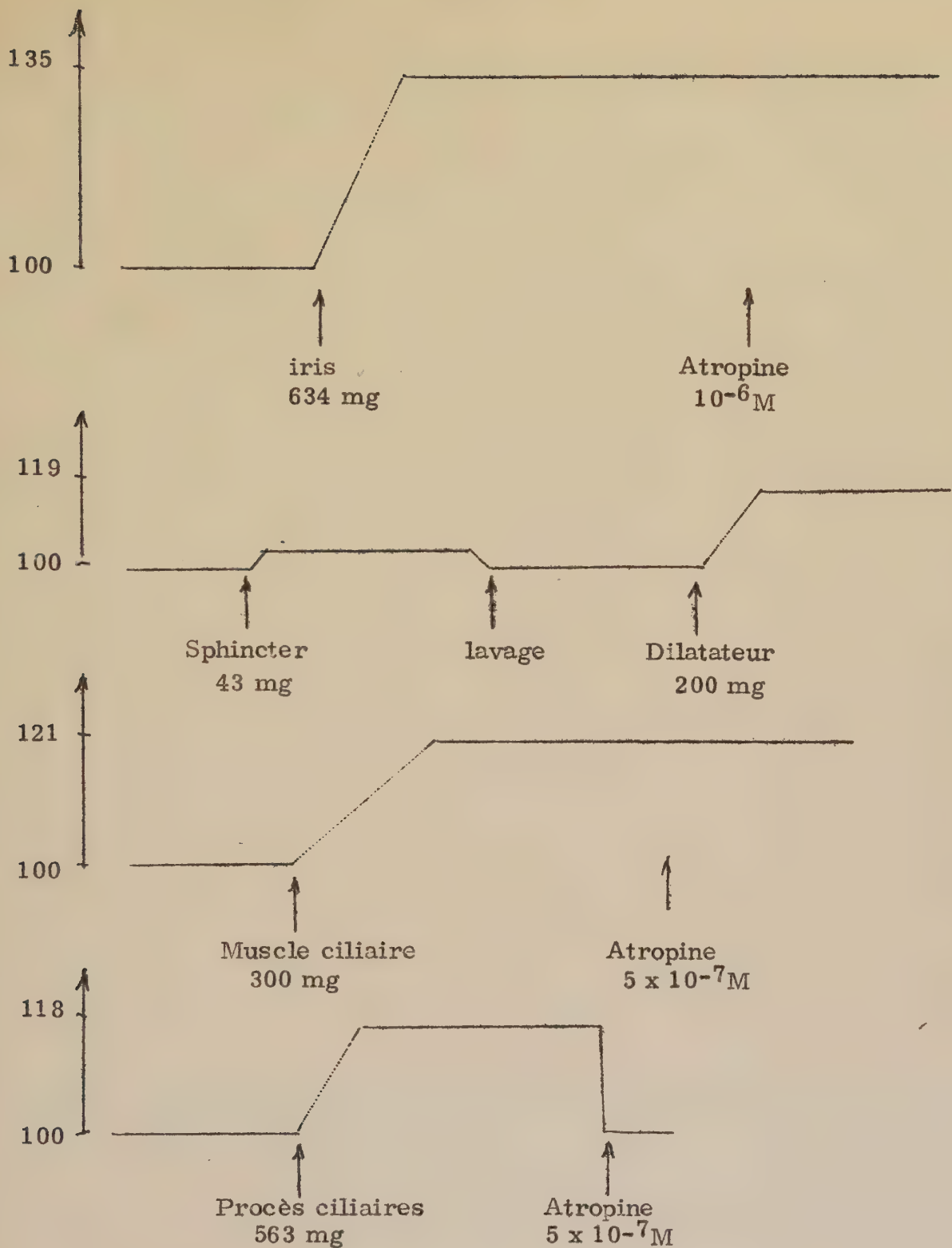


Figure 5 : Actions de différents extraits de l'oeil de Porc sur le côlon isolé de Rat
(d'après Waitzman, 1960)

- sur l'axe horizontal : temps (en minutes)
- sur l'axe vertical : tension (en p. 100). La valeur 100 désigne l'état de repos.

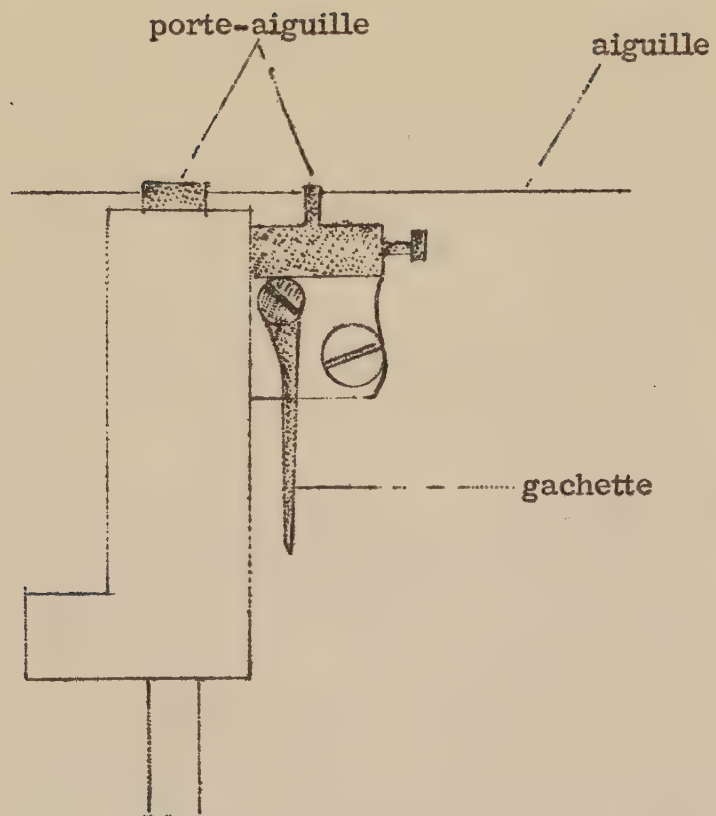


Figure 6 : Appareil décrit par Sears (1960) pour effectuer le cathétérisme de la chambre antérieure.

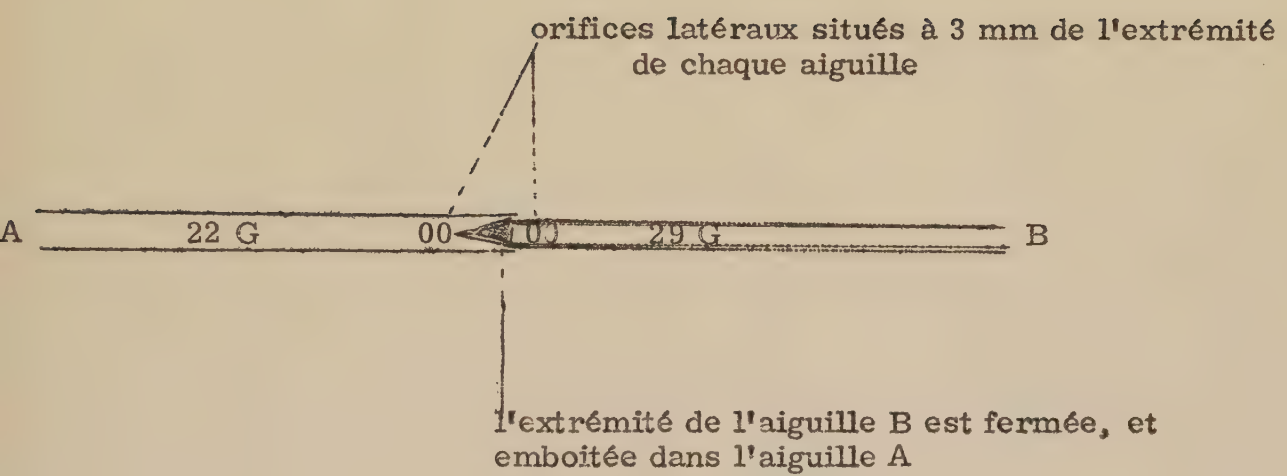


Figure 7 : Détails des aiguilles placées dans la chambre antérieure

(d'après Waitzman et King, 1967)

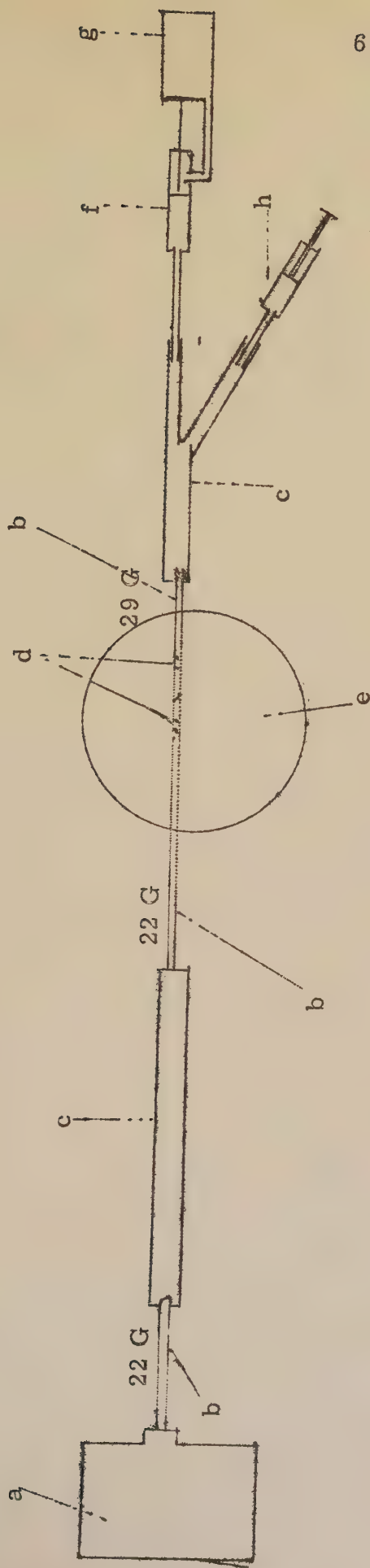


Figure 8 : Schéma du montage utilisé par Waitzman et King (1967)

- a - capteur de pression
- b - aiguilles
- c - tubulures en vivosil
- d - orifices latéraux (les détails sont représentés sur la figure 7)
- e - chambre antérieure
- f - seringue de perfusion
- g - pompe à perfusion
- h - seringue destinée à l'injection des substances à étudier.



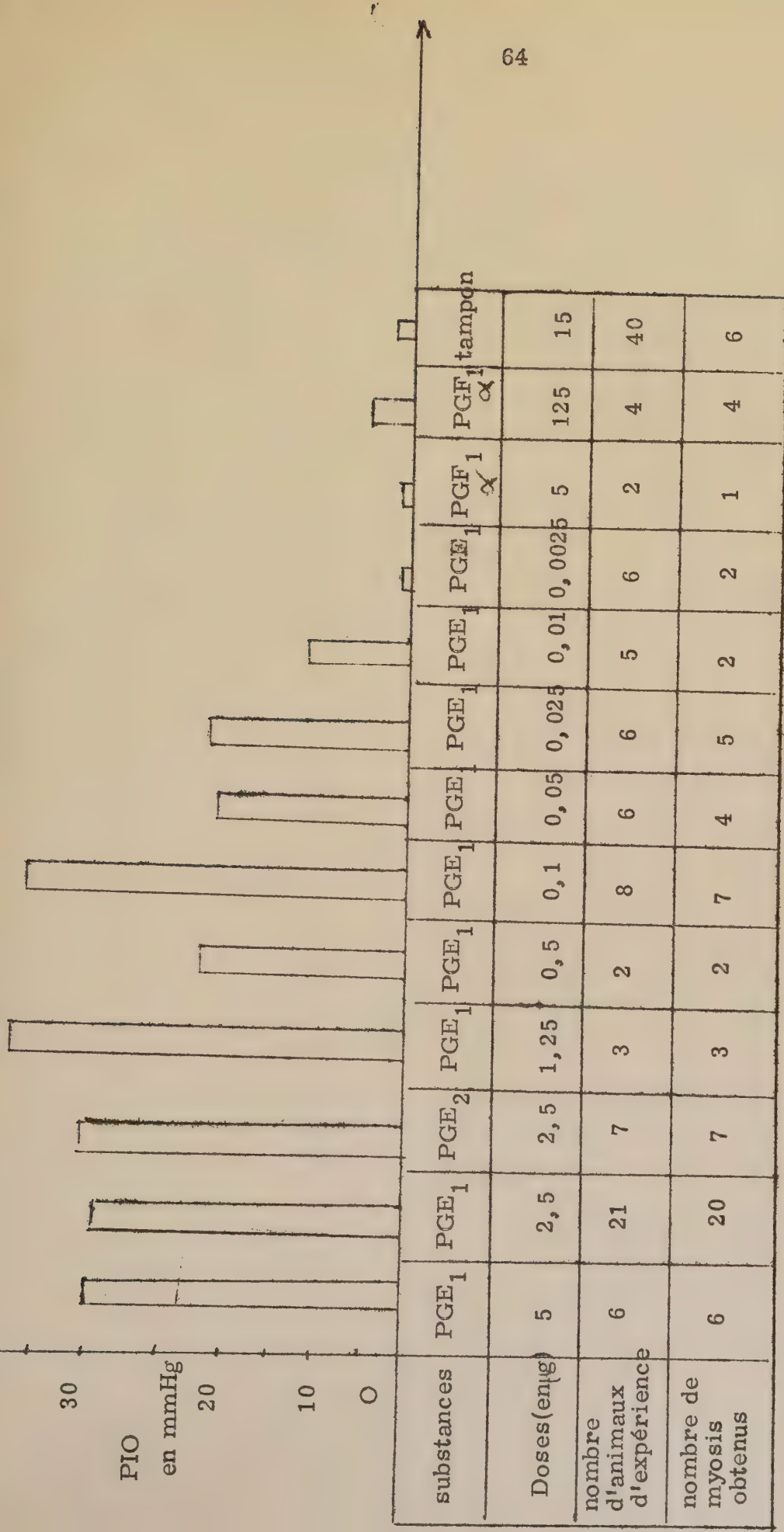


figure 9 : Influence des PG pures sur la pression intraoculaire (PIO) et sur le diamètre pupillaire chez le Lapin.
La valeur O désigne la PIO de référence.
Les mesures sont effectuées lorsque la PIO se maintient à une valeur stable pendant 5 minutes.

(D'après WAITZMAN et KING, 1967)

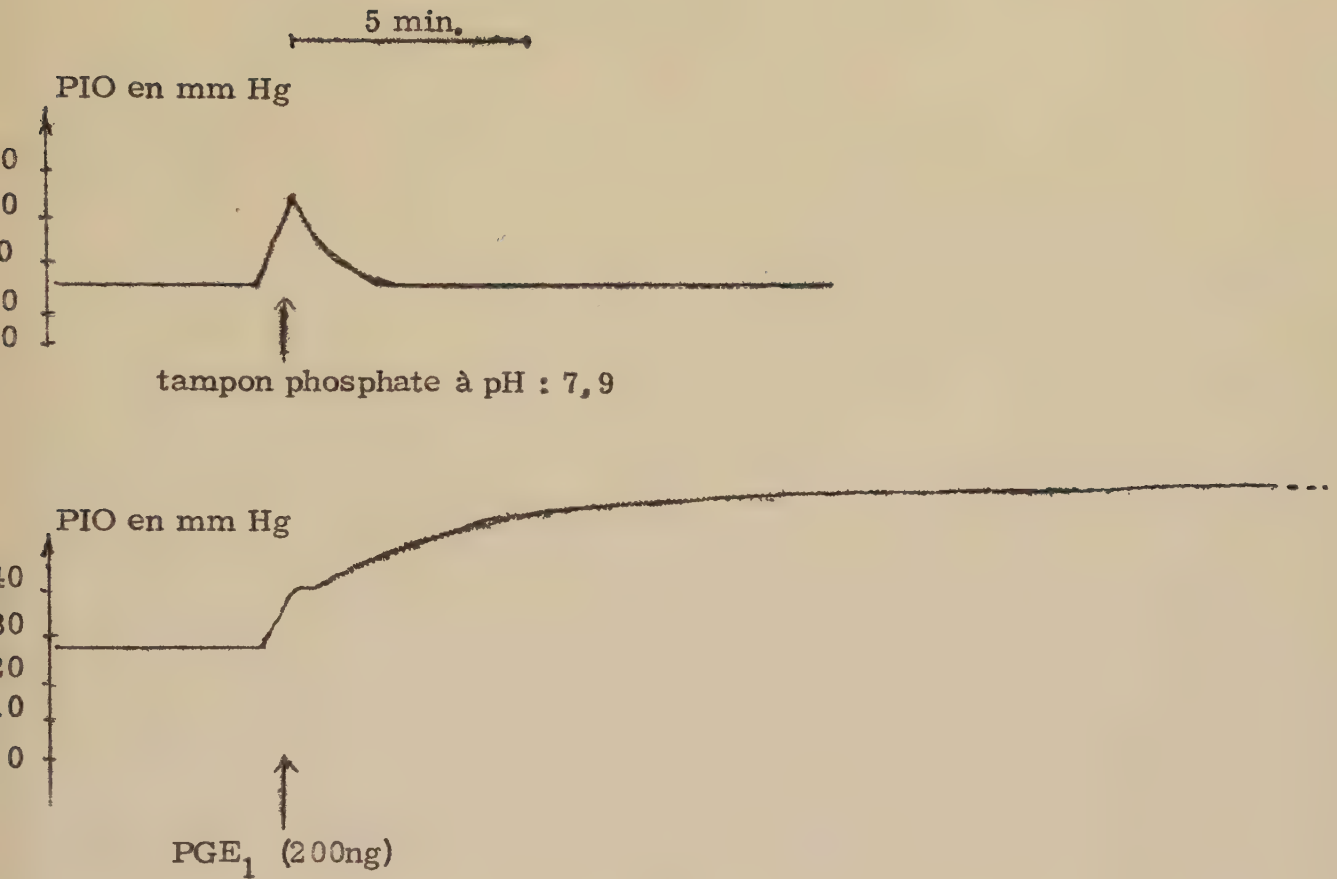


Figure 10 : Variations de la pression intra-oculaire à la suite de l'injection dans la chambre antérieure du Lapin de :

- a - 15 μ l de solution tampon seule
- b - 10 μ l de solution tampon contenant 100 ng de PGE_1 suivis de 5 μ l de solution tampon seule

(d'après WAITZMAN et KING, 1967)

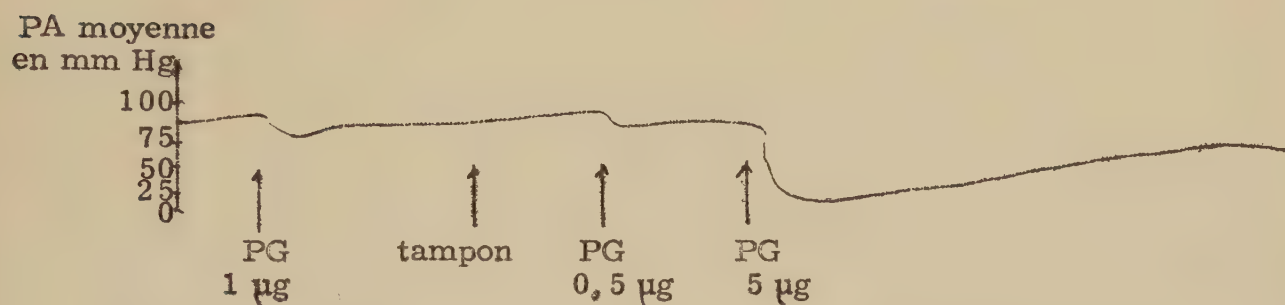
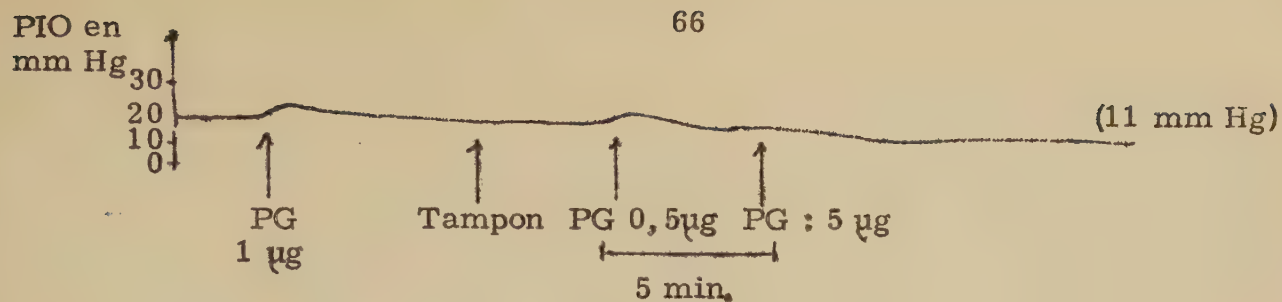


Figure 11 a : effets de diverses doses de PGE_1 injectées dans la veine marginale de l'oreille du Lapin

- 1 - sur la pression intraoculaire (PIO)
- 2 - sur la pression artérielle moyenne (PA)

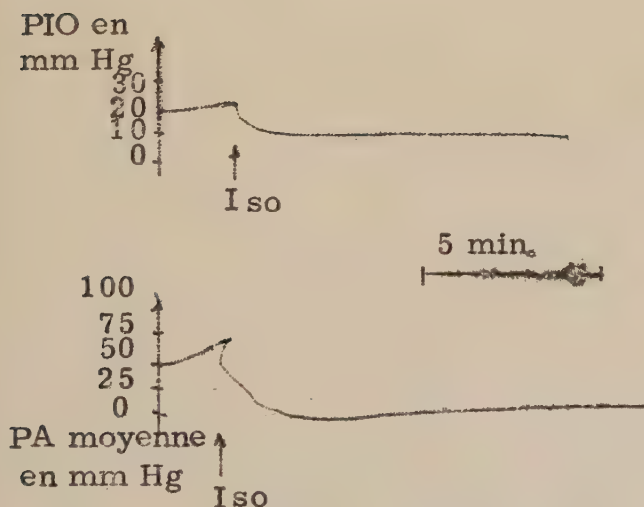
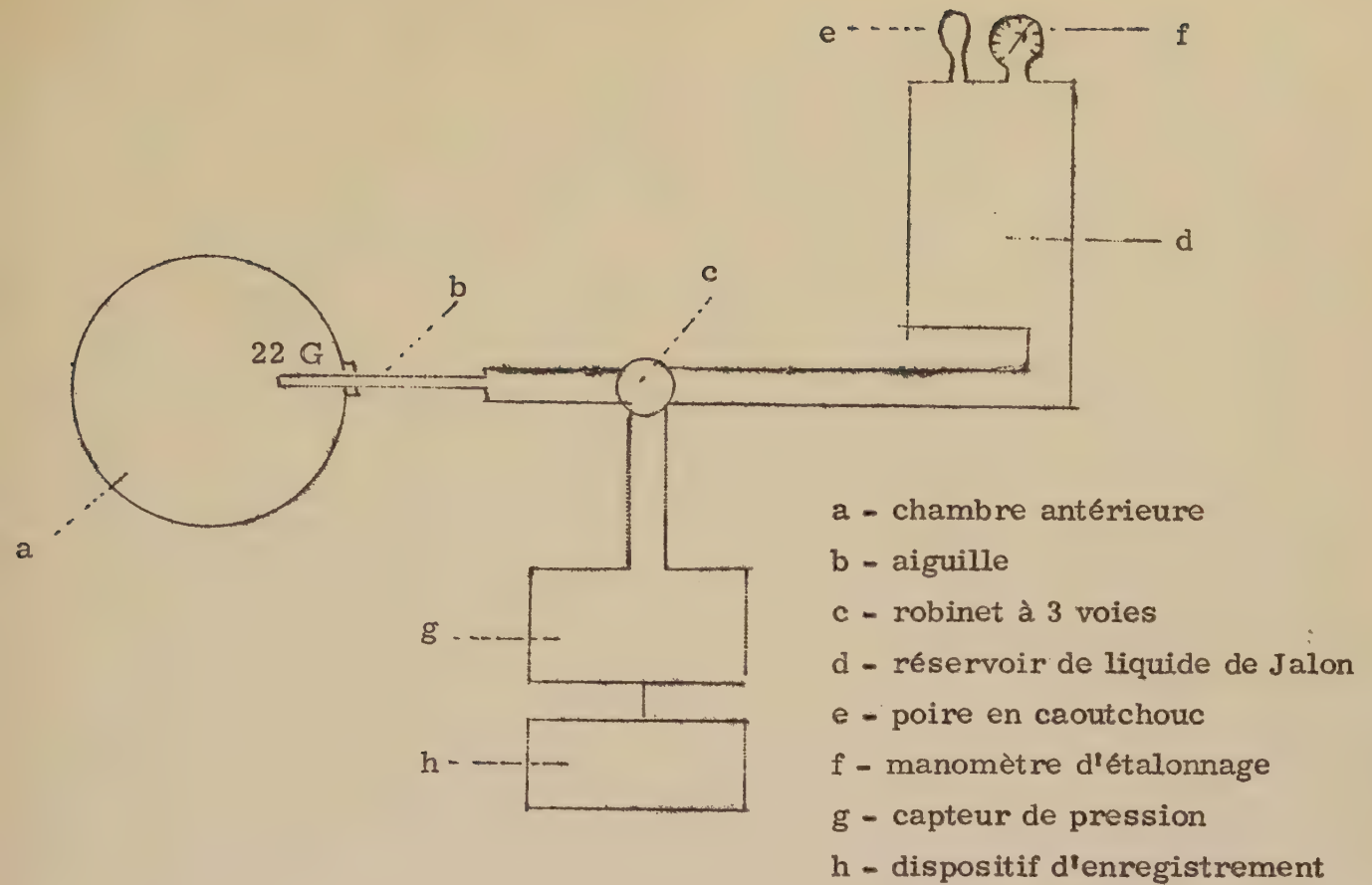


Figure 11 b : effets de 100 µg d'isoprénaline injectés dans la veine marginale de l'oreille du Lapin

- 1 - sur la pression intraoculaire (PIO)
- 2 - sur la pression artérielle moyenne (PA)



Position du robinet à 3 voies	Phase de l'expérience	Elément mis hors circuit
A	étalonnage du capteur	chambre antérieure
B	ponction	capteur de pression
C	enregistrement de la PIO	réservoir

Figure 12 : Technique d'enregistrement de la pression intra-oculaire (PIO) utilisée par AMBACHE et coll. (1965).

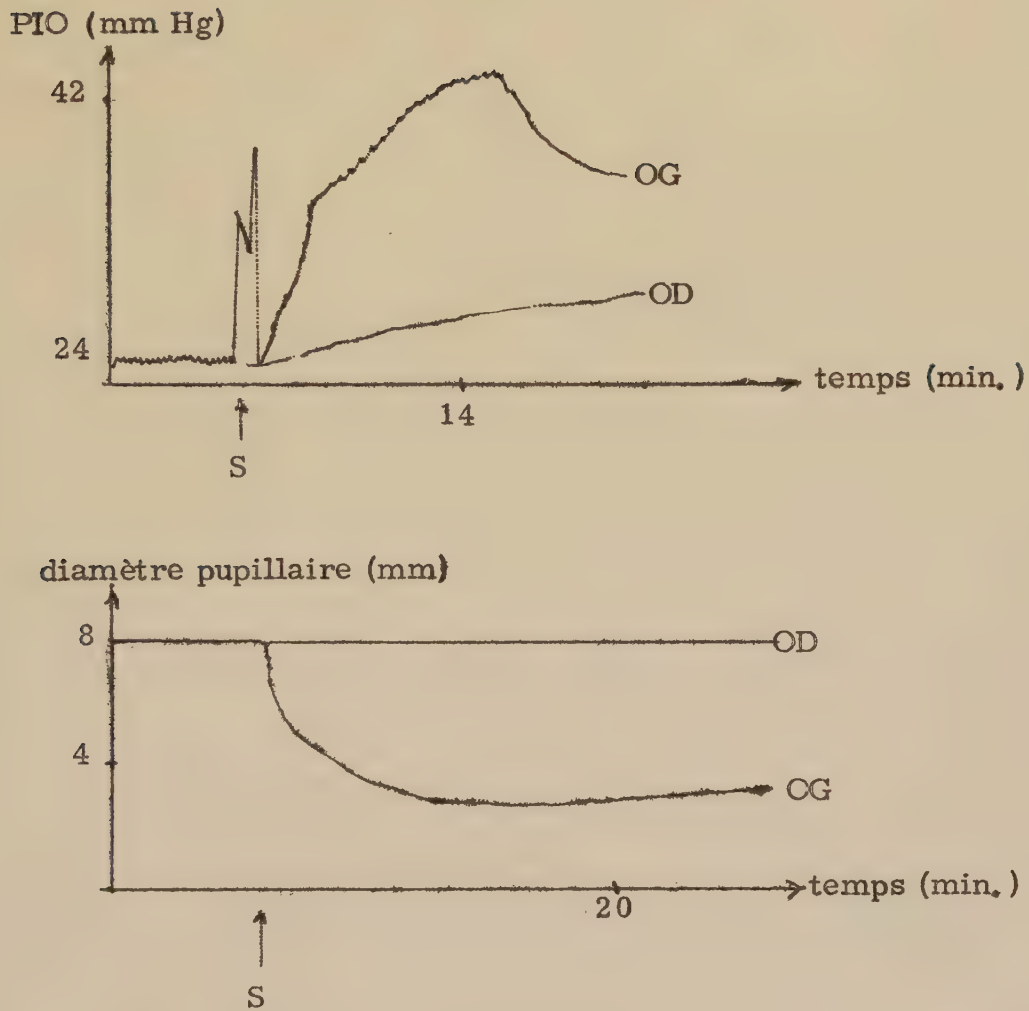


figure 13 : Influence de la stimulation mécanique de l'iris sur la pression intraoculaire (PIO) et sur le diamètre pupillaire des deux yeux chez le Lapin.

en S : 16 chocs appliqués au temps 0 sur l'iris du côté gauche 15 minutes après une injection intraveineuse de sulfate d'atropine (1 mg/kg).

OD : oeil droit

OG : oeil gauche

(d'après AMBACHE et coll, 1965)

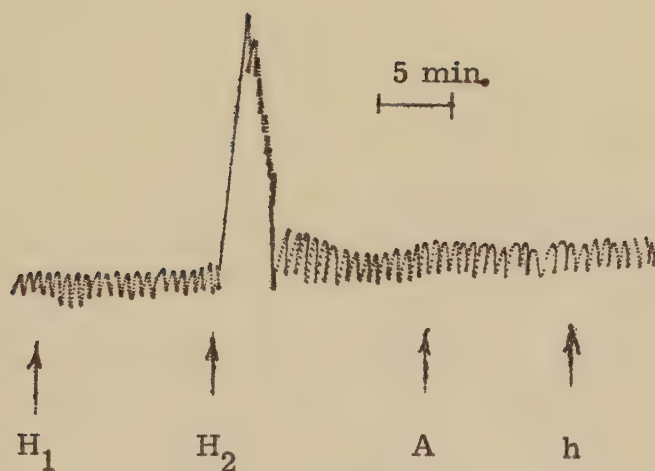


Figure 14 : action de l'humeur aqueuse de Lapin sur le côlon isolé de Rat

(d'après AMBACHE et coll, 1965)

- Le volume du bain est de 5 ml.
- Le liquide de De Jalon qui baigne l'organe isolé contient du sulfate d'atropine (10^{-6} g/ml) et du diéthylamide de l'acide lysergique (10^{-7} g/ml).
- H_1 : humeur aqueuse première (0,34 ml)
- H_2 : humeur aqueuse seconde (0,35 ml)
- A : acétylcholine (0,2 μ g)
- h : histamine (0,5 μ g)

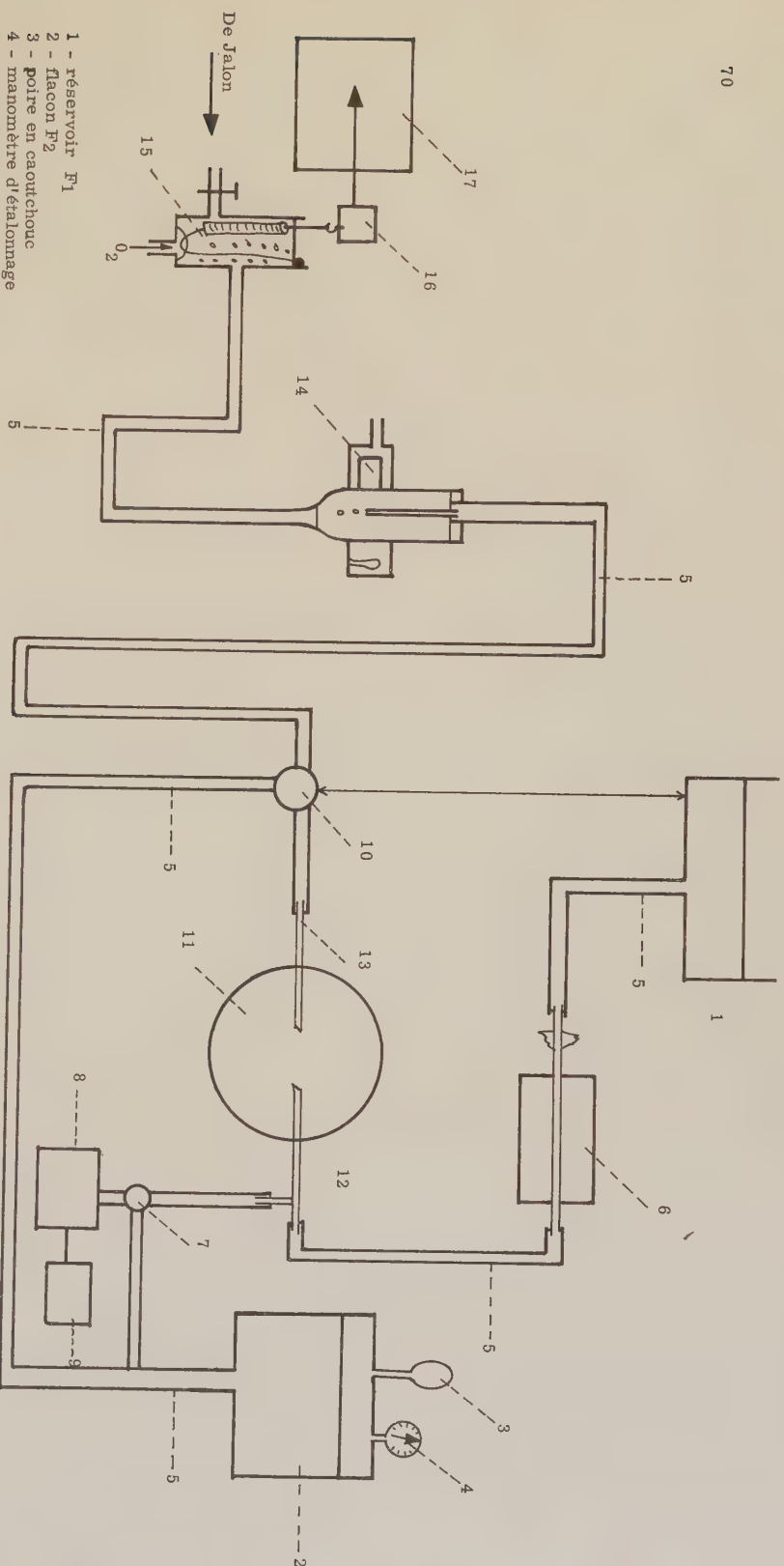


Figure 15a : perfusion de la chambre antérieure de l'oeil
permettant de caractériser extemporanément
des substances libérées.

(d'après AMBACHE et coll. 1965)

Positions des robinets à 3 voies au
cours des étapes successives de
l'expérience.

Pos. rob.	A	B
R ₁	— étalonnage du capteur	— perfusion
R ₂	— Mise en place de l'aiguille de sortie	— perfusion

- 1 - réservoir F₁
- 2 - flacon F₂
- 3 - poire en caoutchouc
- 4 - manomètre d'étalonnage
- 5 - tubulure silicone
- 6 - dispositif de réchauffement
- 7 - robinet à 3 voies R₁
- 8 - capteur de pression
- 9 - dispositif d'enregistrement de la pression
intra-oculaire
- 10 - robinet à 3 voies R₂
- 11 - chambre antérieure
- 12 - aiguille d'entrée (calibre : 22 G)
- 13 - aiguille de sortie (calibre : 22 G)
- 14 - débit-mètre photoélectrique
- 15 - bain à organe isolé
- 16 - myographe
- 17 - dispositif d'enregistrement des contractions.

FIGURE 15 b

Aiguilles en place dans la chambre antérieure
(d'après AMBACHE, inédit).

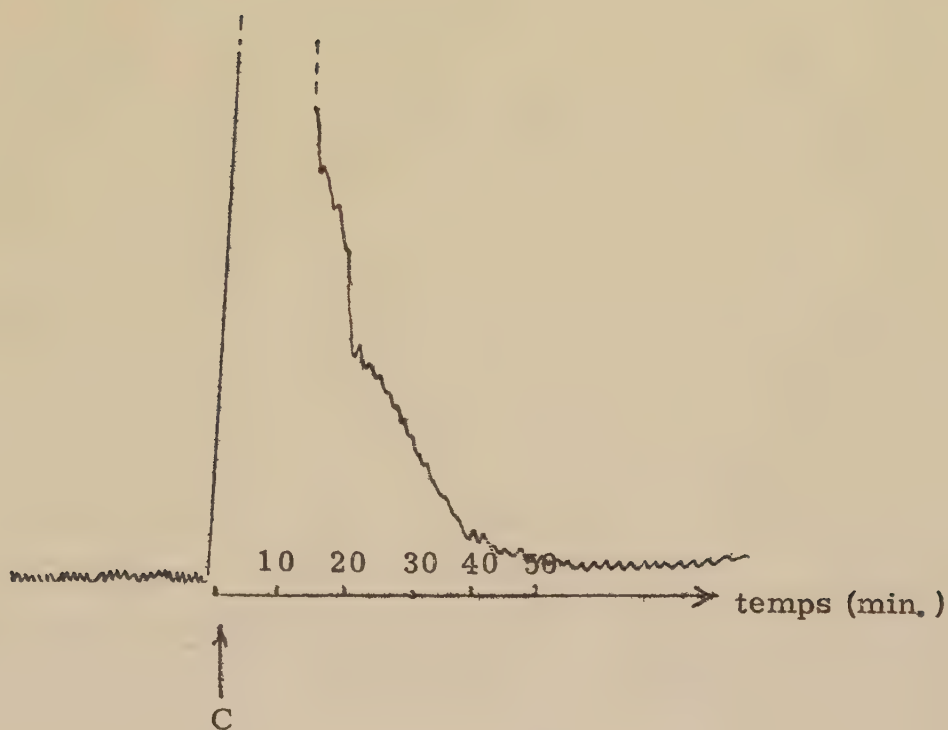


Figure 16 : contraction du côlon isolé de Rat provoquée par le perfusat de la chambre antérieure de l'oeil du Lapin après un collapsus de celle-ci.

en C : collapsus de la chambre antérieure

(d'après AMBACHE et coll., 1965)

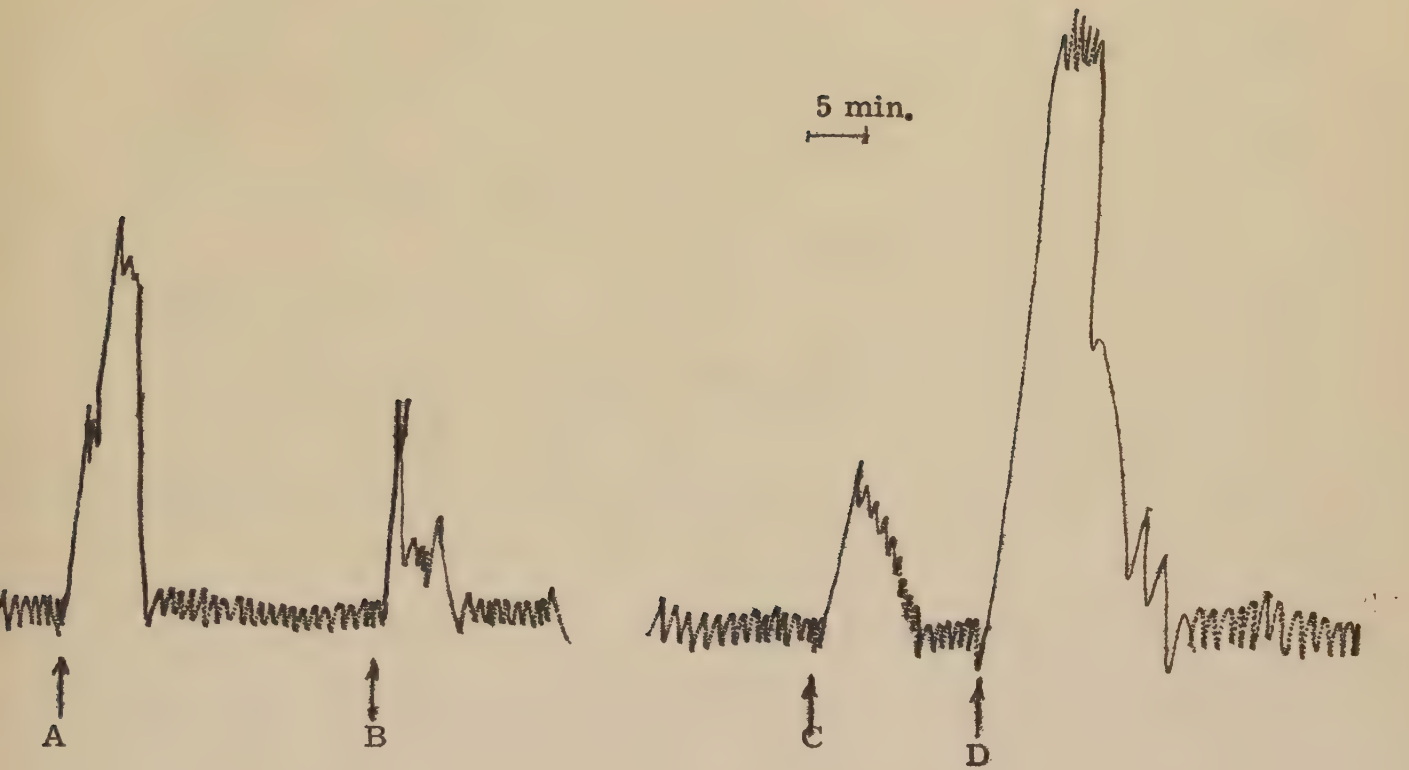


Figure 17 : Contractions du côlon isolé de Rat provoquées par le perfusat de la chambre antérieure de l'oeil du Lapin à la suite de chocs appliqués sur l'iris.

en A : 25 chocs sur la moitié temporelle de la face antérieure de l'iris,

en B : 5 chocs sur le quart de la face antérieure de l'iris,

en C : 8 chocs sur la marge pupillaire,

en D : 10 chocs sur la face antérieure de l'iris entre 7 h. et 10 h.

(d'après AMBACHE et coll, 1965)

- AMBACHE, N. (1957)

Properties of irin, a physiological constituent of the rabbit's iris.

J. Physiol. Lond., 135, 114-132.

- AMBACHE, N. (1959)

Further studies on the preparation, purification and nature of irin.

J. Physiol. Lond., 146, 255-294.

- AMBACHE, N., BRUMMER, H.-C., ROSE, J.-G., et WHITING, J. (1966)

Thin-layer chromatography of spasmogenic unsaturated hydroxy-acids from various tissues.

J. Physiol. Lond., 135, 77P-78P.

- AMBACHE, N., KAVANAGH, L., et SHAPIRO, D.-W. (1964)

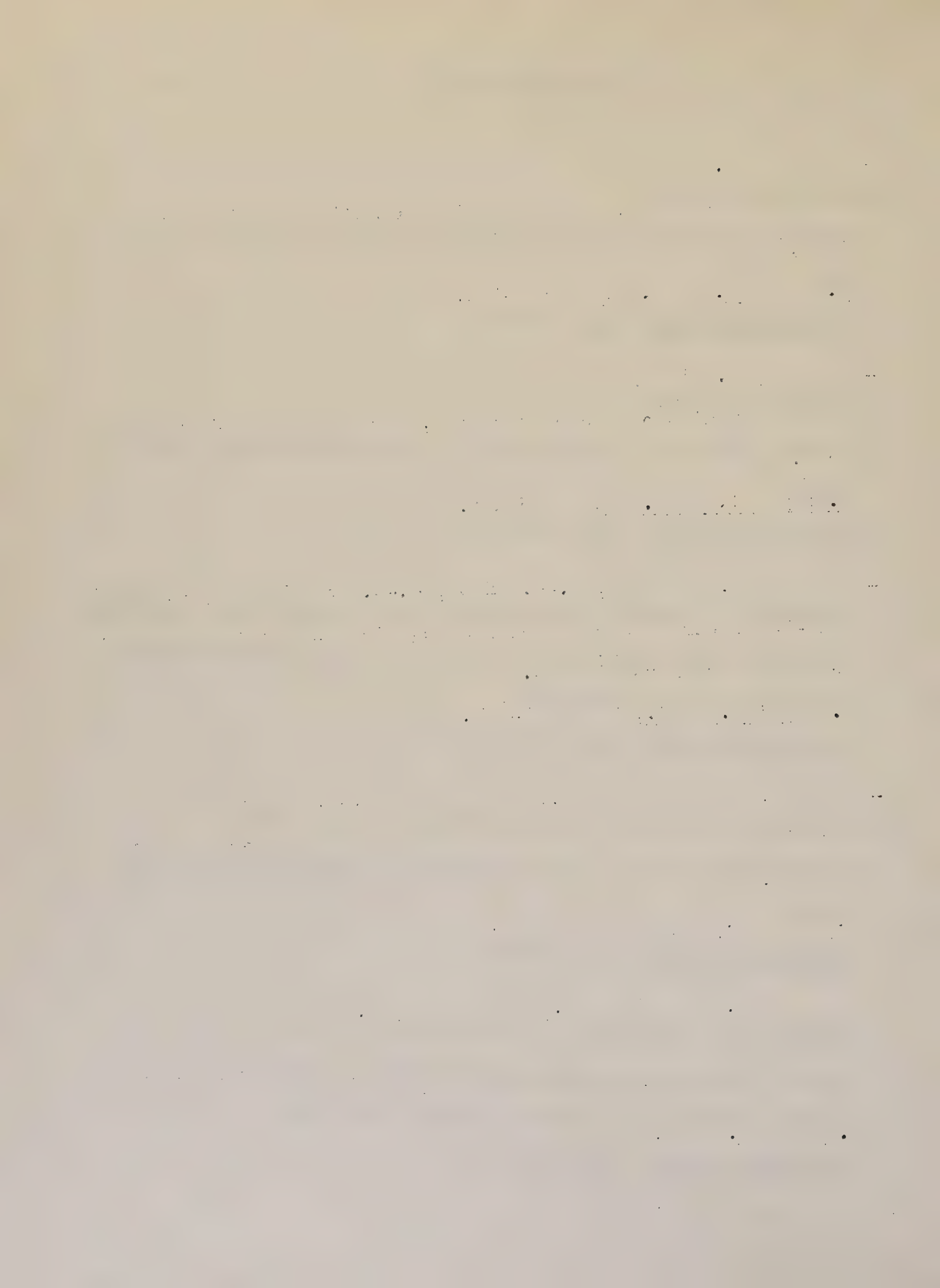
A rapid procedure for the selection of atropinesterase free rabbits.

J. Physiol. Lond., 171, 1P-2P.

- AMBACHE, N., KAVANAGH, L., et WHITING, J. (1965)

Effect of mechanical stimulation on rabbit's eyes : release of active substance in anterior chamber perfusates.

J. Physiol. Lond., 176, 378-408.



- ÄNGGÄRD, E., et SAMUELSSON, B. (1964)
Smooth muscle stimulating lipids in sheep iris, the identification prostaglandin F_2 Δ .
Biochem. Pharmacol., 13, 281-283.

- ÄNGGÄRD, E., et SAMUELSSON, B. (1965)
Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea-pig lung.
J. biol. Chem., 240, 3518-3521.

- BALLINTINE, E.-J., et WAITZMAN, M.-B., (1956)
Oxydative phosphorylation by ciliary processes.
Am. J. Ophtalmol., 42, 349-356.

- BEAL, P.F., BABCOCK, J.-C., et LINCOLN, F.-H., (1966)
A total synthesis of a natural prostaglandin.
J. Am. chem. Soc., 88, 3131-3133.

- BERGSTRÖM, S., (1949).
Prostaglandinets Kemi
Nord. Med., 42, 1465-1466.

- BERGSTRÖM, S., (1966)
The prostaglandins.
Recent. progr. Horm. Res., 22, 153-175.

- BERGSTRÖM, S., (1967)
Prostaglandins : members of a new hormonal system.
Science, 157, 382-391.

- BERGSTRÖM, S., DANIELSSON, H., KLENBERG, D. et SAMUELSSON, B.
(1964, a)
The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins.
J. biol. Chem., 239, 4006-4008.

- BERGSTRÖM, S., DANIELSSON, H., et SAMUELSSON, B. (1964, b).
The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid.
Biochim. Biophys. Acta, 90, 207-210.

- BERGSTRÖM, S., et SAMUELSSON, B. (1967).
"Nobel Symposium II, Prostaglandins, Stockholm",
Almquist and Wiksell Edit. Stockholm.

- BERNARD, C. (1858)
Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux.
Baillièrre, Edit. Paris, vol. 2, 205 p.

- BYGDEN, M., KWON, S., et WIKWIST, N. (1967).
The effect of prostaglandin E₁ on human pregnant myometrium in vivo.
Nobel Symposium II, prostaglandins, Stockholm.

- BYGDEMAN, M., et SAMUELSSON, B., (1964)
Quantitative determination of prostaglandins in human semen
Clin. Chim. Acta., 10, 566-568.

- BYGDEMAN, M., et SAMUELSSON, B. (1966)
Analyses of prostaglandins in human semen
Clin. Chim. Acta, 13, 465-474.

- COREY, J., ANDERSEN, N.-H., CARLSON, R.-M., PAUST, J., FEDEJS, E.,
VLATTAS, I., et WINTER, E.-K., (1968)
Total synthesis of prostaglandins.
Synthesis of the pure PGE_1 - F_1 α - F_1 β - A_1 and B_1
J. Amer. Chem. Soc., 90, 3245-3247.

- DONDERS, F.-C. (1864)
Accommodation and refraction of the eye.
New Sydenham Society, London.

- ELIASSON, R. (1958).
The spasmolytic effect of patulin.
Experientia, 14, 460-463.

- ELIASSON, R. (1959).
Studies of prostaglandins : occurrence, formation and biological
actions.
Acta physiol. scand., 46, suppl. 158, 1-73.

- FRANCOIS-FRANCK, C., (1875)
in MARTINI, E., (1924) La neurotonie rétrogradassérienne
Doin edit. Paris, p. 7-15.

- GOLDBLATT, M.-W., (1933)
A depressor substance in seminal fluid.
J. Soc. chem. Ind. (London), 52, 1056-1057.

- GREEN, K., et SAMUELSSON, B., (1964).
Thin-layer chromatography of the prostaglandins.
J. Lipid. Res., 5, 117-120.

- HANSSON, E., et SAMUELSSON, B. (1965)
Autoradiographic distribution studies of ^3H -labeled prostaglandin E_1 in mice.
Biochim. Biophys. Acta., 106, 379-385.

- HORTON, E.-W., (1963)
Action of prostaglandin E_1 on tissues which respond to bradykinin.
Nature (Lond.), 200, 892-893.

- HORTON, E.-W., (1965)
Biological activities of pure prostaglandins.
Experientia., 21, 113-118.

- KUPFER, C. (1961)
Studies on intra-ocular pressure.
Arch. Ophthalmol., 65, 565-570.

- LEE, J.-B., (1967)

Chemical and physiological properties of renal prostaglandins.
New. Engl. J. Med., 277, 1073.

- LEVY, J., et MICHAEL, E. (1938)

Sur l'hydrolyse enzymatique de l'atropine.
C.R. Soc. Biol., Paris, 129, 820-822.

- LOWRY, O.-H., et ROSENBROUGH, N.-J., (1951)

Protein measurement with the folin phenol reagent.
J. biol. Chem., 193, 265-275.

- MAGENDIE, F., (1824)

De l'influence de la cinquième paire de nerfs sur la nutrition
et les fonctions de l'oeil.
J. Physiol. exp. (Paris)., 4, 176.

- MAULICE, D. (1953).

Constriction of the pupil in the rabbit by antidromic stimulation of the trigeminal nerve.
J. Physiol., London, 123, 45.

- MILLIEZ, P. (1965)

dans : Première réunion internationale sur l'hypertension artérielle.
Exp. scient. Edit. 1965.

- MORAT, J.-P., et DOYON, M., (1902)

Traité de physiologie, vol. 2, Masson Edit. Paris.

- PERKINS, E.S., (1957)

Influence of the fifth cranial nerve on the intra-ocular pressure of the rabbit eye.

Brit. J. Ophthalmol., 41, 257-300

- RAMWELL, P.-W., et SHAW, J.-E., (1966)

Spontaneous and evoked release of prostaglandins from the cerebral cortex of anesthetized cats.

Amer. J. Physiol., 211, 125-134.

- SEARS, M.-L., (1960, a).

Miosis and intraocular pressure changes during manometry.

Arch. ophthalmol., 63, 707-714.

- SEARS, M.-L., (1960, b).

Outflow resistance of the rabbit eye : technique and effect of acetazolamide.

Arch. Ophthalmol., 64, 823-838.

- STUIJK, C.-B., BEERTHUIS, R.-K., PABON, H.-J., et VAN DORP, D.-A., (1966)

Specificity in the enzymic conversion of polyunsaturated fatty acids into prostaglandins.

Recl. trav. chim. Pays-Bas, Belg., 85, 1233-1250.

- THOMAS, R.-P. (1968)

Neurohumeral factors in experimental glaucoma.

Amer. J. Ophthalmol., 65, 729-736.

- VAN DORP, D.-A. (1967)

Aspects of the biosynthesis of prostaglandins.

Prog. biochem. Pharmacol., 3, 71-82.

- VAN DORP, D.-A., BEERTHUIS, R.-K., NUGTEREN, D.-H., et
VONKEMAN, H., (1964, a).

The biosynthesis of prostaglandins.

Biochim. Biophys. Acta., 90, 204-207.

- VAN DORP, D.-A., BEERTHUIS, R.-K., NUGTEREN, D.-H., et
VONKEMAN, H., (1964, b).

Enzymatic conversion of all-cis-polyunsaturated fatty acids
into prostaglandins.

Nature, Lond., 203, 839-841.

- VAN DORP, D.-A., JOUVENAZ, G.-H., et STEUJIK, C.-B., (1967)

The biosynthesis of prostaglandin in pig eye iris.

Biochim. Biophys. Acta., 137, 396-399.

- VON EULER, U.-S. (1936).

On the specific vasodilating and plain muscle stimulating
substances from accessory genital glands in man and certain
animals (prostaglandin and vesiglandin).

J. Physiol., Lond., 88, 213-234.

- VON EULER, U.-S., et ELIASSON, R., (1967)

Prostaglandins.

Academic Press, Edit., New-York, 64 p.

- WAITZMAN, M.-B. (1960)

Autonomic like effects of ocular extracts.

Amer. J. Ophtalmol., 49, 1208-1212.

- WAITZMAN, M.-B., (1967)

Effects of ocular lipids on the pupil

Exp. Eye. Res., 6, 273-277.

- WAITZMAN, M.-B., (1968)

Influences of prostaglandin and adrenergic drugs on ocular pressure and pupil size.

Invest. Ophtalmol., 7, 121.

- WAITZMAN, M.-B., BAILEY, W.-R., et KIRBY, C.-G., (1967)

Chromatographic analysis of biologically active lipids from rabbit irides.

Exp. Eye. Res., 6, 130-137.

- WAITZMAN, M.-B., et KING, C.-D., (1967).

Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size.

Amer. J. Physiol., 212, 329-334.

- WAITZMAN, M.-B., et POSNER, R.-E., (1961)

Further studies on the autonomic like properties of ocular extracts

Amer. J. Ophtalmol., 52, 845-847.

Vu, le Président de thèse,
Pr. Guy OFFRET

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine,
Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE.

